Petru Mihancea

SCLEROZA MULTIPLĂ

EDITURA UNIVERSITĂȚII DIN ORADEA

Editura Universității din Oradea, – 2005

Dascălilor mei, cu recunoștință

Prof. univ. dr. Câmpeanu Emil
Prof. univ. dr. Maros Tiberiu
Prof. univ. dr. Popoviciu Liviu
Prof. univ. dr. Șerban Mircea

Referenți științifici:
Prof. dr. MATCĂU LIVIU
Conf. dr. LAZĂR TRAIAN

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
MIHANCEA, PETRU
Scleroza multiplă/Petru Mihancea. - Oradea: Editura Universității din Oradea, 2005
Bibliogr.
ISBN 973-613-800-3

616.832-004

EDITURA UNIVERSITĂȚII DIN ORADEA
EDITURĂ ACREDITATĂ ȘI RECUNOSCUTĂ DE CNCSIS

Adresa editurii
Oradea, Calea Armatei Române nr. 5

Adresa autorului:
Oradea, Piața Independenței nr. 47
Bloc A3, etaj 3, ap. 4
Tel.: 0259-433.013
0359-427.538

Tehnoredactor:
Torje Claudia
ing. Szél Tiberiu

Tipărit la
Imprimeria de Vest – Oradea
Calea Aradului nr. 105
România

Prefață

Perioada 1991–2000 a fost numită de către cercetătorii americani din domeniul sclerozei multiple (SM) „decada creierului". În această perioadă au fost obținute importante rezultate, mai ales în tratamentul SM. Cu toate progresele obținute, SM continuă să fie o boală gravă a adultului tânăr, căruia îi cauzează multiple dizabilități, cu multe valențe clinice, de la o vârstă, când potențialul biologic al pacientului ar trebui să fie maxim. Această boală aduce mari prejudicii sociale și economice, fiind a treia cauză principală a invalidității în grupa de vârstă 20–40 de ani, după, traumatism și artrită.

Monografia Conferențialului Dr. Mihancea Petru este structurată în cinci capitole mari, în care se discută în lumina ultimelor cercetări, etiopatogenia, diagnosticul, tratamentul clasic și tratamentul actual și de viitor al SM. Este foarte interesant capitolul despre tratamentul de viitor al bolii, care aduce multe noutăți din literatura de specialitate, cât și din experiența proprie a autorului. Apreciez această monografie și datorită volumului mare de muncă, documentări foarte bune, cu noutăți valoroase și consider că este o lucrare foarte reușită în domeniul neurologiei și de maximă utilitate pacienților cu SM, medicilor neurologi, studenților în medicină, fiziokinetoterapeuților, psihoterapeuților, asistentelor medicale, sociale, managerilor în domeniul sanitar, rudelor pacienților și tuturor celor care vor să se documenteze referitor la această boală, spre a veni în ajutorul bolnavilor cu SM.

Cartea este redactată clar, într-un limbaj coerent, expresiv și se înscrie în lista cărților de referință în patologia neurologică, de utilitate practică pentru toți aceia care doresc să practice o medicină modernă și eficientă.

Ținând seama de vastitatea problemelor dezvoltate în monografie, aceasta s-ar mai putea intitula, „Totul despre SM".

Prof. Dr. Matcău Liviu
Catedra de neurologie
Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș"
Timișoara

Abrevieri

ADN – Acid dezoxiribonucleic
AI – Ambulation Index
Alb – Albumine
AMLR – Reacție autologă limfocitară mixtă
APL – Liganzii de peptide alterate
Atg – Antigen
BHE – Bariera hematoencefalică
CADASIL – Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts
CMH –Complex major de histocompatibilitate
COP1 – Copolimer 1
DMT – Terapii de modificare a bolii
DU – Departament de urgență
EAE – Encefalomielită alergică experimentală
EDSS – Expanded disability status scale
EEG – Electroencefalografie
ELFO – Electroforeză
EMG – Electromiografie
FDA – Administrația pentru Alimentație și Medicamente
FNT – Factor de necroză tumorală
GABA – Acid gama aminobutiric
HLA – Human lymphocite antigen
HMG-CoA – Hidroxi metilglutaxil Coenzima A
IFN – Interferon
IgA – Imunoglobulina A
IgE – Imunoglobulina E
IgG – Imunoglobulina G
IgM – Imunoglobulina M
IGF – Factor de creștere de tip insulină
IG IV – Imunoglobuline intravenoase
IL – Interleukine
IM – Intramuscular
IV – Intravenos
LB – Limfocit B
LCR – Lichid cefalorahidian

LT – Limfocit T
M – Mental
MELAS – Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes
MNC – Cultură de celule mononucleare
MS – Măduva spinării
MSFC – Multiple sclerossis functional composite
NAA – N-acetil aspartat
NO – oxid nitric
PDE – Fosfodiesteraze
PEA – Potențial evocat auditiv
PEM – Potențial evocat motor
PES – Potențial evocat somestezic
PESS – Panencefalită sclerozantă subacută
PEV – Potențial evocat vizual
PHA – Fitohemoglutinina
PLP – Proteolipide
PMB – Proteina bazică mielinică
PWM – Poke weed mitogen
RMN – Rezonanță magnetică nucleară
RMN S – Rezonanță magnetică nucleară prin spectroscopie
RMTM – Rezonanță magnetică nucleară prin transfer de magnetizație
SAFN – Scorul pe scalele de afectare a funcțiilor neurologice
SF – Sistem funcțional
SM – Scleroză multiplă
SMPP – Scleroză multiplă primar progresivă
SMPR – Scleroză multiplă progresivă cu recurență
SMRR – Scleroză multiplă recurent remisivă
SMSP – Scleroză multiplă secundar progresivă
SNC – Sistemul nervos central
T1 – Timpul de relaxare longitudinală spin-rețea
T2 – Timpul de relaxare transversală spin-spin
TCR – Receptor de celule T
TE – Timp de ecou
TGF beta – Factorul beta de transformare a creșterii
Th – Celule T helper
T-MBP – Celule T specific proteină bazică mielinică
TMO – Măduva osoasă pentru transplant
T(TCR) – Receptori celulari ai limfocitului T
UI – Unități internaționale
VEB – Virusul Epstein Barr
VHS – Virusul hepatitei serice
VHU – Virusul hepatitei umane
WAIS – Wechser Adult Intelligence Scale

Cuprins

Introducere 9
Cap. I. EPIDEMIOLOGIA SCLEROZEI MULTIPLE (SM) 11
A. Istoric al cercetării epidemiologice în SM 11
B. Actualități în epidemiologia SM 22
Cap. II. ETIOPATOGENIA SCLEROZEI MULTIPLE (SM) 32
A. Noțiuni generale de imunogenetică 32
B. Teorii etiopatogenice în SM 39
C. Mecanisme neuroimunologice în SM 53
D. Encefalomielita alergică experimentală (EAE) a câinelui, model morfopatologic, clinic și imunochimic pentru SM 61
E. Interacțiuni etiopatogenetice, anatomopatologice, neuro-fiziologice, clinice și terapeutice în SM 73
Cap. III. DIAGNOSTICUL SCLEROZEI MULTIPLE (SM) 84
A. Semne clinice ale SM 84
B. Diagnosticul clinic al SM 107
C. Noile criterii de diagnostic ale SM, recomandate de Grupul Internațional pentru Diagnosticarea SM 112
D. Diagnosticul paraclinic al SM 122
E. Diagnosticul diferențial al SM 144
F. Formele clinice ale SM și evoluția lor 154
Cap. IV. TRATAMENTUL CLASIC AL SCLEROZEI MULTIPLE (SM) 178
A. Alimentația în SM. 179
B. Tratamentul etiopatogenic al SM 185
C. Tratamentul de recuperare în SM 200
Cap. V. PREZENT ȘI VIITOR ÎN TRATAMENTUL SCLEROZEI MULTIPLE (SM) 245
A. Tratamentul de fond imunomodulator, de modificare a evoluției bolii 246
1. Medicamente cu recomandare de nivel A 247
2. Medicamente cu recomandare de nivel B 267
3. Medicamente cu recomandare de nivel C 270
B. Tratamentul puseelor bolii 272
C. Tratamentul simptomatic în SM 274
D. Terapia fizică – recuperatorie (Fiziochinetoterapia) în SM 281
E. Terapia psiho-socială 286
F. Tratamente în SM aflate în faza de experiment (studii clinice) 296
Bibliografie selectivă 311

Introducere

Scleroza multiplă (SM) este o boală neurologică invalidantă, cel mai frecvent diagnosticată la adultul tânăr de vârstă mijlocie, fiind a treia cauză principală a invalidității în acest grup de vârstă, după traumatism și artrită.

Este o boală bizară, cu etiologia încă necunoscută, diagnosticul este dificil, putându-se pune în timp. Prognosticul este imposibil de prevăzut, vindecări totale ale bolii neexistând până în prezent. Boala evoluează în pusee, unele cu remise aproape totală, altele cu progresie continuă, creând forme benigne, respectiv forme grave. De aceea, în întreaga lume, bolnavii cu SM sunt considerați persoane cu disabilități deosebite, în evoluție, care trebuie să beneficieze de tratament toată viața.

Principala modificare histopatologică în SM este demielinizarea. Simptomele bolii sunt polimorfe, datorită atingerii tuturor segmentelor sistemului nervos central, iar în urma ultimelor cercetări și a fibrelor nervoase din sistemul nervos periferic. S-a demonstrat că în SM sunt atinse de procesul distructiv inclusiv neuronul și axonul. Distrugerea mielinei și axonului s-ar datora unui proces inflamator autoimun cu implicații imunogenetice, cauza declanșării acestuia necunoscându-se încă.

Prin distrugerea mielinei și axonului, apar deficite motorii cu tulburări de mers și spasticitate, tulburări de sensibilitate, ataxie, tremurături, tulburări sfincteriene, tulburări de dinamică sexuală, dizartrie, tulburări de deglutiție și oculomotricitate. Apariția plăcilor scleroase în emisferele cerebrale pot produce tulburări cognitive, din ce în ce mai frecvente în SM.

Combinarea tuturor acestor simptome dă caracterul polimorf al bolii, cu un handicap final destul de pronunțat. Cu toate progresele obținute până azi în ceea ce privește demielinizarea și suferința axonală, există multe necunoscute cu privire la evoluția SM și soluțiile terapeutice cele mai adecvate.

Rezultatele cercetărilor medicilor americani cu privire la SM în perioada așa-zisei „decada creierului" (1991–2000), oferă premisele obținerii unei terapii, în perspectivă, etiologică. Deși argumentele pentru mecanismul autoimun sunt evidente, rezultatele noilor terapii medicamentoase sunt diferite. Un sprijin valoros în introducerea noilor terapii reprezintă imageria prin RMN. Până la descoperirea unui tratament etiologic trebuie să tratăm procesele acute ale bolii și simptomele ei. Pentru tratamentul puseelor avem astăzi la îndemână tratamentul cu

metilprednisolon. La ora actuală, în lume se desfășoară multiple cercetări în domeniul SM, care cred că nu peste mult timp vor putea vindeca SM. Tocmai de aceea în carte ne ocupăm într-un capitol separat de terapia de viitor în SM. În afara puseelor acute, tratamentul constă în combaterea unor simptome și a imobilității, care duc la frecvente complicații. Pentru prevenirea complicațiilor, bolnavii cu SM trebuie să fie tratați tot timpul. Dacă măsurile de tratament de recuperare nu sunt făcute permanent, cu siguranță că boala va progresa. Cei mai mulți bolnavi nu pot face acest tratament la domiciliu, iar tratamentele de recuperare, făcute o dată sau de două ori pe an în clinici de specialitate sunt insuficiente. De aceea, pentru bolnavii cu SM sunt necesare centre specializate ambulatorii, unde să facă tratament permanent, sub supravegherea unei echipe multidisciplinare, formată din medici neurologi, fiziokinetoterapeuți, psihoterapeuți, ergoterapeuți și asistenți sociali.

Recuperarea care utilizează abordarea bolnavului în echipă, asigură cel mai bine instruirea și strategiile necesare bolnavului pentru a face față cerințelor și schimbărilor cauzate de SM.

O asemenea terapie de recuperare se poate face într-un centru ambulator bine dotat și condus.

Un astfel de centru funcționează de 10 ani la Oradea, primul de acest fel din România. Centrul de Zi SM din Oradea funcționează grație sprijinului unor oameni inimoși din țară și străinătate, cărora le mulțumim. Uniunea Națională a Fundațiilor de SM din România care funcționează în țară de câțiva ani, în prezent Societatea SM din România, trebuie să lupte pentru realizarea unor asemenea centre SM în toate județele țării. Numai atunci când tratamentul medicamentos este susținut de terapia psihosocială putem spune că tratamentul bolnavului cu SM este complet.

Mulțumim firmei RICHTER GEDEON – REPREZENTANȚA PENTRU ROMÂNIA, principalul sponsor, care a contribuit hotărâtor la apariția acestei cărți.

CAPITOLUL I

EPIDEMIOLOGIA SCLEROZEI MULTIPLE (SM)

A. Istoric al cercetării epidemiologice în SM
B. Actualități în epidemiologia SM

A. Istoric al cercetării epidemiologice în SM

În 1838 a fost descris în clinica neurologică primul caz cu substrat anatomo-morfologic de SM de către englezul Robert CRASWELL. Primul care a constatat modificările de tip insular în sistemul nervos central, în special măduvă a fost CRUVEILHIEL, în lucrările lui dintre anii 1835–1842. Au urmat apoi multiplele cercetări clinice și morfologice asupra cazurilor descrise ca scleroză în insule sau pete.

În 1849 FREDERICS a fost primul care a pus diagnosticul „intra vitam" de scleroză în focar. În 1856 GOLDSCHMIDT și VALENTINIER au descris primii tabloul semiologic al SM și au arătat că boala este de durată, atingând în special vârstele tinere. O serie de cercetători ca ROKITANSKY (1857), RINDFISCH (1863) descriu diferitele modificări histomorfologice din focarele insulare, apărute în sistemul nervos central al bolnavilor cu SM.

Școlala franceză de neurologie a adus numeroase contribuții la cercetarea SM atât din punct de vedere histomorfologic cât și clinic. Cel care a folosit pentru prima dată denumirea de „scleroză în plăci" a fost VULPIAN în 1866. Meritul cel mai mare în descrierea bolii ca și o mielită cu caracter ondulant a fost CHARCHOT în 1862. El descrie simptomele de bază a bolii ca: semne cerebeloase (tremor intențional, voce sacadată), semne vestibulare (nistagmus) și semne piramidale (reflexe cutanat plantare în extensie).

O serie de elevi ai lui CHARCOT au continuat lucrările și cercetările în domeniul SM: BOURNEVILLE (1869), GERARD și LEO (1868).

UTHOFF a studiat primul tulburările optice din SM, pe care OPPENHEIM le aprofundează în 1884, încercând și o sistematizare a simptomelor bolii.

În secolul XX cercetările se amplifică. Amintim cercetările lui STRUMPELL (1918), DAWSON (1918), MARBURG (1932), PETTE H. (1938), BODECHTEL G. și L. van BOGAERT (1932), SCHERER (1937),

KABAT și H. WOLLF (1947), MARGULIS M., SOLOVIEV O. și SHUBLADZE A. (1946), PETERS G. (1957), KOLB (1957), LHERMITTE F. (1957), SEITELBERGER (1967), ERICK (1977), STOHLMAN și WEINER (1978), GONSETTE (1980), HOMES (1980), ESCUDERO (1987), BURKES (1980), JOHNSON și SATO (1986), YANAGISAWA (1985), AKIMOV și GOLOVIKIN (1987), KOPROWSKI (1985), TURPIN (1986), LARNER (1986), KURZKE J. și HYLLESTED K. (1986), POSER C. (1987), REDNICK (1987), ARNASON (1987), WILKINSON (1987), KINNUNEN și JONTUNEN (1988) și alții.

În România sunt numeroși medici și cercetători care s-au preocupat și se preocupă de diferitele domenii ale SM. Amintim aici pe MAROS (1965), CÂMPEANU, ȘERBAN (1968), CÂMPEANU, ȘERBAN (1973), FLORICA VERDEȘ (1977), CAJAL; DRĂGĂNESCU (1973), DRĂGĂNESCU și NISIPEANU (1981), MIRCEA (1981), STAMATOIU și DUMITRIU (1982), PETRESCU A. (1983), POPOVICIU (1987), PENDEFUNDA (1987), ȘTEFANIA KORY (1987), STAMATOIU (1989). POPA C. (1997), PASCU (1999), BĂJENARU (2004).

Cu toate strădaniile numeroșilor cercetători din întreaga lume SM a rămas și în zilele noastre o boală cu etiologia neelucidată. Interesul pentru SM crește tot mai mult mai ales că s-a observat că repartizarea ei în lume este eterogenă, depinzând de latitudine. Prevalența descrește în fiecare emisferă dinspre pol spre ecuator.

Indicele de prevalență este numărul de cazuri de boală la un anumit moment dat (ziua de prevalență) raportat la 100.000 locuitori. Acest indice oferă cele mai obiective informații asupra frecvenței bolii. Oricare ar fi latitudinea, factorii de risc modulează prevalența. Factorii de susceptibilitate genetică, factorii de risc ai mediului, profesionali, alimentari și infecțioși au fost individualizați fără a se putea ajunge la vreo concluzie, în ceea ce privește rolul lor în etiopatogenia SM.

KURTZKE J. F. identifică trei zone pe glob în funcție de prevalență. O zonă de mare prevalență, (numită și zona de mare risc) unde procentul SM este mai mare de 60 la 100.000 locuitori și se situează la latitudinea: nord de 40° și sud de 30°. Limita sa superioară, dacă există, este puțin cunoscută din lipsă de date exacte referitoare la populațiile ce trăiesc dincolo de 65° latitudine. În această zonă de mare risc, anumite regiuni din nordul Suediei sau Scoției, au o prevalență care atinge sau chiar depășește 200 la 100.000 de locuitori. În Anglia, Irlanda de Nord și Republica Irlanda frecvența bolii este de aproximativ 80–100 cazuri la 100.000 locuitori. După KURTZKE limita inferioară a riscului cunoscut este de 60 la 100.000 locuitori. Africa de Nord este considerată o regiune cu risc scăzut.

SCHAPIRO RT. (1991) indică o frecvență de 450/100.000 locuitori în insulele ORKNEY și SHETLAND situate în apropierea coastei Scoției. Este frecvența cea mai mare găsită de noi în literatura de specialitate. Zonele cu prevalență mijlocie între 5 și 60 la 100.000 locuitori care cuprinde sudul Europei, regiunile mediteraneene, sudul Statelor Unite și nordul Australiei.

Zonele subecuatoriale sunt cu prevalența cea mai slabă, adică mai mică de 5 la 100.000 de locuitori. În Europa nu sunt zone cu prevalență joasă. Granița între zonele cu prevalență mare și medie în emisfera nordică s-ar găsi de la Pirinei, prin Elveția, nordul Mării Adriatice până la Marea Neagră, mai precis între paralelele 43°–45° latitudine nordică. Se observă că această graniță trece chiar pe teritoriul României. Într-adevăr studiile noastre epidemiologice arată o frecvență mai mare a SM la nordul paralelei de 45°, găsindu-se chiar o zonă endemică în nord-vestul țării noastre unde frecvența atinge 60 la 100.000 locuitori (Mircea, 1983).

În România, situată între 43° și 48° latitudine nordică și 20°–29° longitudine estică, primele studii epidemiologice despre SM au fost făcute de KREINDLER (1934), studii în care se remarcă în România 3 zone în care SM are o frecvență ridicată: nord-vestul Transilvaniei, nordul Moldovei și sudul Olteniei. STAMATOIU (1982) într-un studiu rezultat din evidențele Spitalelor Județene arată o prevalență a SM de 31–32 la 100.000 locuitori. PETRESCU și FLORICA VERDEȘ (1987) prezintă un studiu epidemiologic al SM în România. Raportat la întreg teritoriul României prevalența SM a fost de 25 la 100.000 locuitori, cele mai mici prevalențe s-au găsit în județele din sudul țării, de-a lungul Dunării (5,5–9,4 la 100.000 locuitori și în județele riverane Mării Negre (3,9–9,4 la 100.000 locuitori). O prevalență medie se găsește în partea nordică a Olteniei 39,8 la 100.000 locuitori. Autorii studiului găsesc cele mai ridicate prevalențe în județele din nord-vestul Transilvaniei și în nordul Moldovei, unde prevalența se găsește între 25–62,6 la 100.000 locuitori. În județul Bihor din nord-vesul Transilvaniei, MIHANCEA și MORAR (1994) găsesc o prevalență de 57 la 100.000 locuitori, iar în orașul Oradea, centrul județului, prevalența este de 49 la 100.000 locuitori. Conform tuturor acestor cercetări, România are zonele cele mai multe încadrabile în zone geografice cu prevalență medie și cu prevalență având risc crescut al SM.

Diferențele de prevalență între cele 3 mari zone descrise sunt poate mai puțin nete decât s-ar crede. Dezvoltarea medicinei în țările cu prevalență mică a permis stabilirea diagnosticului de SM în regiuni unde se credea că este absentă, precum Tunisia și Iordania. Studii epidemiologice foarte fine au arătat că prevalența în Sicilia și Sardinia era mult superioară prevalenței clasice din zona mediteraneană. În plus, în interiorul unei zone date,

prevalența nu este întotdeauna omogenă. În Europa există cazuri multiple în zone limitate în care prevalența depășește foarte mult pe cea din zonele limitrofe. Astfel sunt cunoscute focarele din țările scandinave, nordul SUA și sudul Canadei, din Noua Zeelandă și Australia.

S-a observat că în zonele cu prevalență crescută, de obicei trăiesc populații caucaziene, astfel boala este considerată de unii, specifică acestei rase, asiaticii și negrii având un risc minim. Se cunoaște prevalența slabă la japonezii ce trăiesc în Japonia și SUA, la țiganii din Ungaria, precum și prevalența diferită după originea populației în Africa de Sud sau în Israel.

Această eterogenitate ne face să ne întrebăm dacă în etiologia SM nu intervin și factori etnici și factori de mediu.

Studiile epidemiologice făcute pe imigranți pot aduce unele răspunsuri. Ele au fost foarte numeroase, referindu-se la fluxurile migratoare dinspre o zonă de mai mare risc (Europa de Nord de exemplu) spre o zonă cu risc mijlociu (Israel, Africa de Sud) sau la fluxuri opuse (dinspre Pakistan spre Marea Britanie). Pe baza acestor studii se admite că imigranții înfruntă același risc ca și populația țării gazdă dacă migrează înainte de 15 ani, în schimb își păstrează riscul din țara mamă dacă o părăsesc după vârsta de 15 ani. S-a mai dedus în afară de aceasta, că perioada de latență între expunerea la factorii de risc și expresia clinică a bolii ar dura între 5 și 20 de ani. Pe baza acestor observații și a ipotezelor asupra rolului virușilor au fost propuse mai multe modele epidemiologice.

În 1980 KURTZKE J. F. propune un model de transmisibilitate a bolii. Contaminarea se produce cu foarte mult timp înainte de debutul clinic al bolii, probabil în jurul pubertății, pentru cei ce se nasc în zonele cu risc mare. Se poate ca un contact scurt cu presupusul agent etiologic să fie suficient, deși se susține necesitatea unui contact prelungit și repetat. Faptul că migrarea după vârsta de 15 ani în zone cu prevalență diferită nu influențează riscul individual, sugerează că agentul etiologic trebuie căutat în zonele cu risc crescut.

În general studii epdemiologice repetate în timp, vizând această zonă au confirmat constanța procentelor de prevalență. Totuși au fost comunicate abateri de la această regulă, care pot fi considerate epidemii pornite de la o sursă unică. KURTZKE și colaboratorii, în 1980 semnalează în insulele Faeroer și Islanda creșteri mari ale incidenței anuale a cazurilor de SM. Autorii fac o posibilă relație cu ocuparea temporară a acestor teritorii de trupe provenind din zone de risc mare. Astfel în Insulele Faeroer, după al doilea război mondial au staționat 5 ani aproximativ 8.000 soldați britanici. Este posibil ca trupele de ocupație să fi adus agentul etiologic responsabil de declanșarea ulterioară a bolii. În aceeași zonă COOK și colaboratorii (1979) au descris numitul „paradox din Insulele Orkney- Shetland-Faeroer".

În insulele Orkney și Shetland prevalența SM a atins 300 la 100.000 locuitori. În insulele Faeroer, aflate aproape în aceeași regiune a fost diagnosticat un singur caz, deși aceste insule au clima similară, densitatea și originea etnică a populației identice. Între 1951–1961 în insulele Faeroer a fost o creștere epidemică a prevalenței bolii, deci susceptibilitatea există. Cook a explicat acest paradox epidemiologic sugerând o posibilă relație etiologică a SM cu virusul jigodiei.

În insulele Orkney și Shetland creșterea câinilor este un obicei foarte frecvent, iar jigodia este o boală endemico-epidemică, pe când în insulele Faeroer nu a fost raportat nici un caz de jigodie după 1956, ca urmare a carantinei stricte asupra câinilor importați. Această legătură o face și medicul veterinar român MITITELU (1985).

Se poate vorbi deci de o origine infecțioasă a bolii și de transmisibilitatea ei. Boala pare a fi transmisă în faza preclinică sau de incubație. S-ar putea vorbi de unul sau mai mulți viruși, în sensul cunoscut al determinării aceluiași sindrom de către viruși diferiți. Evidențele epidemiologice argumentează această teorie. Totuși, până în prezent nu a fost pus în evidență un virus specific pentru SM, deși cercetările în acest domeniu au fost și sunt nenumărate.

În cadrul factorilor de mediu sau exogeni, în actuala perioadă, virușii merită un loc special, datorită abundenței literaturii de specialitate și a speculațiilor privitoare la ei.

Ipoteza virală, rod al studiilor epidemiologice, se bazează pe mai multe argumente. Coeficienții de ser cu anticorpi antivirali și în special antirujeolă sunt mai ridicați la bolnavii cu SM decât la subiecții martori.

Vârsta apariției bolilor virale ale copilăriei și în special a rujeolei este mai mare la bolnavii cu SM comparativ cu subiecții martor. Vârsta apariției bolilor virale ale copilăriei este mai mare în țările cu risc mare (Europa de Nord) decât în țările cu risc mic (Africa de Nord). Datele furnizate de OMS ne arată că un mare procent de copii aveau de timpuriu calități antivirale pozitive, în zonele unde SM este rară.

Dorind să explicăm acestă legătură între bolile virale și SM se poate imagina un rol direct al anumitor viruși în inițierea procesului patologic. Caracteristicile imunogenetice particulare, survenirea unei infecții virale la o vârstă mai târzie, ar spori semnificativ riscul declanșării acestui proces. Survenirea precoce a infecțiilor virale ar constitui un factor de protecție, explicând faptul că cele mai slabe prevalențe coincid cu cele mai scăzute nivele socio-economice, unde infecțiile se fac precoce.

Această teorie este în concordanță cu modelul lui DETELS sau modelul poliomielitei, care au fost propuse pentru a explica repartiția

geografică a bolii. Ele permit să se explice de asemenea importanța mediului în timpul copilăriei, care a fost sugerat prin studiile migranților.

Dar în absența dovezii directe a rolului virușilor, nu putem nega că factorii genetici ar putea avea efecte independente, unul legat modulând imunitatea antivirală, celălalt legat de mecanismele aflate la originea SM. Relația între bolile virale și SM ar fi, atunci indirectă.

Astăzi se dispune de argumente solide în favoarea existenței factorului genetic de susceptibilitate în SM.

Trebuie să existe, incontestabil, factori legați de sex, întrucât sexul feminin este cel mai afectat de boală, raportul îmbolnăvirilor între femei și bărbați fiind de 2 la 1.

Independent de sex, riscul relativ de SM al unui individ având o rudă de gradul I atinsă de boală este de 20 la 50 de ori mai mare decât acela al populației generale.

Studiile asupra gemenilor arată că atingerea concomitentă este mai frecventă la monozigoți (20-35%) decât la dizigoți (2-20%). Procentul de concordanță mai scăzut la gemenii monozigoți a fost observat într-un studiu francez multicentru, procentul de concordanță fiind de 6%, cu puțin mai ridicat decât cel al dizigoților 3%.

MOYA (1962) studiază 350 de cazuri de SM familiale, din care 104 conțineau gemeni. În studiile gemenologice s-a pornit de la premisa că monozigoții, având aproximativ același genom vor reacționa la factorii exogeni la fel.

Într-un studiu de 68 perechi de gemeni, dintre care 39 monozigoți și 29 dizigoți, MACKAY (1966) arată o concordanță de 15,4% pentru monozigoți și 10,3% pentru dezigoți. Procentul nu a depășit 28% niciodată la monozigoți după acest autor. Chiar dacă factorul genetic ar acoperi total suprafața patogenică a bolii, se consideră că la monozigoți concordanța nu ar putea fi mai mare de 50%.

YORDANOV (1983) dă o prevalență a SM la gemeni de 5–15 ori mai mare ca la populația generală. CURTIS (1933) arată o prevalență a SM la frații gemeni de 42 ori mai mare față de populația generală. PRATT (1951) de 10 ori mai mare, MILLER și ALLISON (1954) de 15 ori mai mare, iar MACKAY (1966) de 118 ori mai mare ca la populația generală. După MACKAY, în cazuri de monozigoți concordanți se întâlnea în 66,7% cazuri de SM familială, iar la perechile discordante numai în 10%. Existența concordanței ar indica un risc familial mai mare pentru SM.

Variabilitatea procentelor, în special la dizigoți poate să fie datorată metodologiei de studiu, pe verticală care antrenează în general o supraestimare a concordanței. În general procentul concordanței la

monozigoți nu este prea ridicat și ipoteza unei transmiteri genetice autosomal dominante a SM nu are prea mulți susținători. CENDROWSCHI (1967) susține că riscul copiilor ce provin dintr-o mamă fenotipic normală dar cu SM în familie este de 16 ori mai mare decât la populația generală.
Dacă amândoi părinții provin din familii cu SM riscul este de 2 ori mai mare ca media admisă.

KURTZKE (1965) consideră riscul de îmbolnăvire de SM de 6 ori mai mare în familiile cu SM decât la populația generală. Astfel, incidența SM în aceste familii ar ajunge la 362 la 100.000 locuitori, procent ce depășește mult media acceptată. Dacă se consideră că în aceste familii ar fi și cazuri infraclinice și benigne, acest procent poate ajunge la 204 la 100.000 locuitori. În Bulgaria, după YORDANOV (1983), prevalența familială este de 6%. În România se poate cita studiul efectuat în Transilvania, în care ILEANA ALMAȘU (1985) găsește numai două cazuri familiale din 693 cazuri.

Alte studii dau următoarele incidențe la membrii familiilor cu SM: MACKAY (1960) – de 35 de ori mai mare decât în populația generală, SCHAPIRA (1963) – 7,8 ori mai mare față de restul populației și un procent de 38,8 la 100.000 la rudele bolnavilor. CENDROWSKI (1967) găsește forma familială în 2,5–5,7%, iar OFTERDOL (1964) în 14,5%. Una din cifrele ridicate citată de SUTHERLAND (1956) este de 18,9%. În general prevalența este cu atât mai mare cu cât gradul de rudenie este mai apropiat, el scăzând cu cât colateralii sunt mai îndepărtați.

Formele de SM conjugale au fost studiate, dar prevalența lor nu depășește pe cea din populația generală (SCHAPIRA, 1963).

Studiile privind consangvinitatea pledează pentru o transmitere autosomal recesivă. S-a notat în unele studii o incidență mai mare a cosangvinității în cazurile familiilor cu SM, față de populația generală (STAMATOIU 1989).

Existența unor discordanțe între procentele de SM familiale și SM la gemeni este pusă pe seama existenței unor forme infraclinice la unii din membri. Nici unul din studii: familiale, conjugale, consangvinității, gemelare nu sunt hotărâtoare. Toate sunt variabile ca rezultate și neconcordante ca și concluzii. Rezonanța magnetică nucleară, investigațiile imuno-neurologice ar putea pune în evidență (depista) cazurile familiale, gemelare etc. de SM clinice sau benigne. Aceasta ar putea modifica multe din datele pe care le avem la această oră.

Datele prezente sugerează intervenția unui factor genetic variabil ca valoare și pondere, dar care nu poate fi negat în nici unul din cazuri. Se crede că SM este produsă de o pereche de gene recesiv autosomale cu prevalență de 63% (STOVER 1954). Se sugerează de către STAMATOIU și

colaboratorii în 1989 existența unei relații între prevalența genei și distribuirea geografică a SM.

Intrevenția factorului genetic ar fi în raport cu existența unei predispoziții imunopatice ce definește susceptibilitatea la SM. Spre deosebire de alte boli ereditare în care numai o genă este anormală, posibil că în SM este nevoie ca mai multe gene să fie afectate, pentru ca una dintre acestea să determine declanșarea bolii. Pentru studiul acestor factori genetici trebuie făcute cercetări pe bolnavii ale căror rude apropiate sunt bolnave. Un astfel de studiu se face în Anglia și Irlanda de către ALISTAIR COMPSTON ce colectează probe de sânge de la gemeni dintre care unul bolnav de SM. Se izolează ADN din leucocite și se depune într-o „bancă" de eșantioane pentru a fi folosit ulterior când va fi nevoie. Aceasta, împreună cu unii factori exogeni ar determina boala. Acest termen de predispoziție, altă dată fără conținut, astăzi ascunde ceva definibil în termeni morfofuncționali.

Se poate spune că acest „cunoscut" într-o anumită măsură astăzi este sistemul H.L.A. (human-lymphocite-antigen). Antigenele de histocompatibilitate sunt definite genetic și se găsesc pe suprafața tuturor celulelor unui organism, inclusiv cele imunocompetente și au o specificitate individuală.

În familiile de bolnavi cu SM și chiar la bolnavii cu SM se constată o frecvență crescută a anumitor afecțiuni, în care este implicat sistemul H.L.A.: diabet insulinodependent, astm, colită ulceroasă, spondilită anchilozantă, nevrită cronică, miastenie, tiroidită, etc.

Originea imunitară a unora din aceste afecțiuni este stabilită și deci un mecanism de aceeași natură ar putea fi implicat în SM.

Prin caracterul său funcțional sistemul H.L.A. joacă un rol de prim ordin în definirea modalității reactive imunitare a unui organism.

Este posibil ca la nivelul sistemului, așa numit, complex major de histocompatibilitate (C.M.H.) și care este de proveniență filogenetică mai veche, să se găsească cheia care să deschidă poarta spre înțelegerea cooperării factorilor genetici și imunitari în geneza SM, sub forma unui factor unitar, pe care l-am numi factor imunogenetic (DIMITRIU, 1985). Se poate spune că sistemul H.L.A. este caracterizat printr-o serie de gene localizate în genomul celular și care se traduc printr-o serie de antigene de la nivelul membranelor celulare. Se crede că genele de pe cromozomul 6 uman codifică susceptibilitatea la SM și deasemenea prognosticul ei (FAUCHET, 1984).

Anumiți antigeni ai sistemului H.L.A., în legătură cu cromozomul 6, diferiți după etnie, sunt asociați SM. La caucazieni, antigenii clasei I (A3 și B7) și mai ales anumiți antigeni ai clasei II sunt asociați SM. La alte populații sunt puși în cauză antigeni diferiți: DR4 la populația mediteraneană, DRW53

în Arabia Saudită și DQW6 la japonezi. Asocierea SM cu anumiți antigeni H.L.A. a fost sugerată de studii epidemiologice geografice, corelând prevalența bolii la diferite populații cu distribuția antigenelor H.L.A. la aceleași populații. Această asociere a fost apoi confirmată de studii bolnav-martor.

Această confirmare capătă valoare atunci când bolnavul și martorul au aceeași origine geografică, pemițându-ne să excludem ipoteza că diferențele observate ar fi reflectarea unei eterogenități geografice. Autori francezi subliniază că la populația franceză distribuția antigenilor H.L.A. variază de la o regiune la alta a Franței.

Riscul SM pare să depindă de asemenea de anumiți antigeni alotipici ai imunoglobulinelor G., legate de cromozomul 14. Antigenele incriminate variază de la un studiu la altul ca și antigenele H.L.A., probabil din aceleași cauze. Putem spune în prezent că SM s-ar datora unei perturbări imunogenetice. Nu pot fi neglijați nici alți factori care ar putea interveni în declanșarea bolii.

Unii din acești factori mult studiați au fost factorii de mediu geografic.

Caucazienii, mongoloizii și africanii nu diferă doar prin patrimoniul genetic ci și prin mediul în care trăiesc. Prevalența bolii fiind legată de latitudine, toți factorii legați de latitudine influențează SM și în special clima (temperatura, soarele). Se pare că vremea caldă și însorită favorizează puseele acute (deși boala este mai rară în țările calde). Caracteristici fizice ale mediului independent de latitudine, cum ar fi conținutul în anumiți ioni de metale al apei și solului au fost incriminate în apariția bolii. Încă din anii 1950 s-au cercetat structura și particularitățile hidrice și telurice, în raport cu diferite elemente metalice și relația lor cu SM. Concluziile au fost diferite.

S-a determinat în ultimul timp că excesul de aluminiu din sol, considerat un element care dezinhibă gena care antrenează sinteza proteinei bazice din mielină, ar fi responsabil de producerea SM și a bolii Alzheimer (STAMATOIU, 1987). În acest context putem remarca frecvența crescută a cazurilor de SM pe cele două versante ale Muntelui Bihorului a cărui subsol este bogat în minereu de bauxită (MIHANCEA, 1993).

Studii privind frecvența SM în mediul rurar și urban au arătat diferențe mari. În mediul rural SM a fost asociată cu ocupația creșterii de animale ca: oi, capre, câini. Această asociere poate reflecta rolul de rezervoare de viruși sau alte microorganisme a acestor animale, microorganisme care ar putea interveni în etiopatogenia bolii (MITITELU, 1972).

S-a emis ipoteza că microorganismele acestea, precum și virușii din sferele gripale ar juca rol de activatori ai virușilor lenți, cu rol în patogenia SM. Frecvența ridicată a SM în emisfera nordică ar fi dată de frecvența crescută

a infecțiilor respiratorii. Toate aceste microorganisme ar juca rolul de a activa ceva asemănător complexului Freud (ALLISON, 1961). Același rol l-ar juca și vaccinările care sunt nedorite în SM.

Legat de profesiunea bolnavilor ce trăiesc în mediul urban am putea sublinia că a fost notat la diferite profesii un exces de cazuri de SM. În Germania acest lucru s-a observat în industria metalelor folosite la confecționarea materialelor electrice, în Suedia în industria producerii și folosirii substanțelor organice, asociat cu practica sudurii, în Danemarca, Norvegia și Elveția în industria hârtiei, în Norvegia, Elveția și Italia în industria pielăriei și industria lânii. Solvenții organici ar putea interveni în fiziopatogenia SM prin două mecanisme diferite: alterarea barierei hemato-encefalitice și acțiunea asupra sistemului imunitar. Puține din aceste date au fost confirmate de alți cercetători și în alte zone ale lumi.

Tot în legătură cu profesia, putem remarca frecvența mai mare a bolii la profesii care necesită un efort fizic și mental mai mare. Noi considerăm că efortul fizic ar acționa indirect. Un efort fizic mare crește temperatura corpului, care știm că este un factor de risc în declanșarea unui puseu acut în SM. Tot temperatura crescută a corpului o incriminăm ca factor favorizant în timpul unor infecții intercurente banale. Experimental a fost demonstrat că în cursul febrelor ridicate se permeabilizează bariera hemato-encefalică și astfel se crează facilitatea pătrunderii macro-moleculelor de imunoglobuline în sistemul nervos

Privind incriminarea activității mentale intense în declanșarea SM, suntem de acord că dacă aceasta reprezintă un stres – este o cauză posibilă. Stresul psihic joacă un rol nespecific aproape în toate bolile. S-a demonstrat că trauma psihică poate activa o deteriorare imună atât experimental cât și clinic. Așa s-ar putea explica și intervenția traumatismelor fizice în declanșarea SM, lucru însă nedemonstrat în unele studii.

Unii autori consideră și puncția lombară ca un factor ce poate declanșa un puseu acut. În lunga noastră activitate nu am observat nici o influență a puncției lombare asupra bolnavilor cu SM (MIHANCEA, 1993).

În schimb am observat cazuri de SM declanșate după intervenții chirurgicale, avort, sarcină și travaliul din sarcină. Rolul jucat de intervenția chirurgicală nu este clară. Se presupune intervenția anestezicelor.

Privind efectul sarcinii, studii mai vechi stabilesc o relație evidentă între sarcină și declanșarea SM sau agravarea ei. Alte studii mai noi susțin că sarcina nu are rol nociv asupra SM. Părerea noastră este că travaliul influențează mai mult negativ, decât sarcina propriu zisă evoluția bolii. Deasemenea am constatat că întreruperea sarcinii pe cale artificială influențează tot atât de negativ SM precum sarcina și travaliul.

Cel mai discutat factor exogen ce ar influența SM este factorul nutrițional. Pe baza corelațiilor geografice s-a sugerat că o alimentație bogată în grăsimi animale ar fi asociată cu o prevalență ridicată a SM. În sprijinul acestei ipoteze născute din epidemiologia geografică, au fost evocate rezultatele cercetărilor asupra variațiilor calitative a acizilor grași ai țesutului cerebral și ai mielinei, în funcție de alimentație. O alimentație bogată în acizi grași, polisaturați și vitamina D ar putea explica prevalența scăzută a SM la pescarii norvegieni. Acest ansamblu de fapte a părut destul de coerent pentru a justifica studiul eficacității regimurilor bogate în acizi grași nesaturați în SM.

Din alimentație, acidul linoleic, care este un acid gras esențial se presupune că ar juca un rol important. Prin desaturare el se transformă în acid arahidonic, care este încorporat în membrana celulară. Din acidul arahidonic derivă prin diferite reacții prostaglandinele, care joacă un rol modulator asupra sinapselor, fiind una din modalitatea de influențare a sistemului imunitar, de către sistemul nervos central. S-au făcut o serie de cercetări experimentale prin care s-a demonstrat intervenția prostaglandinelor în reglarea răspunsului imun, modul de acțiune fiind multiplu.

Concret, discutând despre SM trebuie avut în vedere că macrofagul este principalul producător de prostaglandine și acestea inhibă posibilitatea limfocitelor de a produce linfokine. Astfel, prostaglandinele intervin în reacțiile imunitare care au loc în SM. Sub influența prostaglandinelor celulele limfocitare T active ale unui subiect normal cresc până la nivelul unui bolnav de SM. Aspirina care inhibă prostaglandinele, administrată unui bolnav de SM reduce numărul de limfocite T active ale acestuia până la nivelul normal.

Incidența mai ridicată a SM într-o anumită zonă și mai scăzută în alta este pusă de unii autori pe seama unui aport mai ridicat, respectiv mai deficitar al dietei alimentare în acizi grași polinesaturați. Astfel, se susține că o dietă mai săracă în grăsimi (deci în acizi grași saturați) și mai bogată în uleiuri (în acizi grași polinesaturați) duce la ameliorarea SM. Cercetătorii susțin că o alimentație bogată în grăsimi mărește rigiditatea membranelor celulare, astfel celula este mai ușor atacată de noxe diferite. O dietă bogată în uleiuri reduce această rigiditate membranală.

În lipsa uleiurilor din alimentație mielina sintetizată în organism este mai ușor atacată de noxe. Deasemenea, eliminarea acizilor grași nesaturați din structura mielinei o face mai vulnerabilă la atacul imun. Deficitul acestor uleiuri din membrana limfocitelor le face pe acestea mai puțin active față de atacurile virale.

Dacă sunt studii multiple care susțin că un regim alimentar sărac în lipide are un rol pozitiv în evoluția SM, nu există studii experimentale și

clinice care să demonstreze existența unui raport între deficitul de uleiuri și anomaliile privind imunitatea umorală și celulară în SM.

În Asia consumul de uleiuri este crescut față de cel al grăsimilor saturate, fapt care poate explica până la un punct incidența mai scăzută a SM aici.

Se știe că laptele de vacă este lipsit de acizi grași nesaturați, astfel dieta exclusivă cu lapte de vacă a copiilor mici duce la apariția la aceștia a unei mieline mai ușor atacată de agenți nocivi. THOMPSON (1972) vorbește de o perturbare genetică a metabolismului lipidic, care în prezența unui virus ar putea declanșa boala. De obicei toate perturbările metabolice sunt date de unii hormoni. Așa s-ar explica apariția bolii după pubertate.

S-a mai constatat, la nivelul globului că zona maximă de incidență a SM corespunde cu zonele mari cultivatoare de grâu și secară, iar zonele medii a SM – cu cele cultivatoare de porumb și orez. Zonele cu incidența cea mai mică se suprapun peste zonele mari cultivatoare de mei. Această constatare a făcut pe unii autori să susțină că intoleranța genetică pentru gluten este generatoare de SM (LIDERSEDGE, 1877). Glutenul intră în competiție cu absorbirea acizilor grași, nesaturați, esențiali. Așa a apărut recomandarea de dietă fără gluten în SM.

Cercetarea epidemiologică s-ar putea dezvolta și în alte direcții. Progresele continui ale tehnicilor de genetică moleculară incită la studierea anumitor aspecte de epidemiologie genetică a SM, mai ales în formele familiale. Diferitele elemente epidemiologice clinice și genetice sugerează că, SM este o boală eterogenă, de unde interesul potențial de a studia separat formele cu pusee acute și formele cu evoluție progresivă, ale căror factori de risc ar putea fi diferiți (DELASNERIE-LAUPRETRE M. și ALPEROVITCH A. – 1991).

Răspândirea tehnicilor de imagerie prin rezonanță magnetică nucleară ar trebui să permită studierea formelor clinice silențioase și benigne ale acestei boli și în special în familiile bolnavilor.

B. Actualități în epidemiologia SM

După POZZILLI C. și colab. (2002) SM afectează cel puțin 350.000 de persoane din Europa. În ultimii 50 de ani au fost publicate în Europa mai mult de 150 de studii descriptive cu privire la SM. În ciuda efortului științific considerabil, mai multe din variațiile privind distribuția SM găsite în diferite țări din Europa pot reflecta, cel puțin în parte, diferențe de metodologia studiilor, în special în cazul selecției și a diagnozei.

Cele mai recente studii descriptive bazate pe metode mai acurative au cuprins accepțiunea prin care se credea că distribuția SM în Europa este legată de latitudine (GRANIERI E. – 1997).

Până în 1980 țările europene situate între latitudinea de 36° și 46° nord erau privite ca având o prevalență a ratei SM mult mai scăzută, aproximativ 5–25 cazuri la 100.000 locuitori, comparativ cu țările din centrul și nordul Europei. Această perspectivă a fost bazată în principal pe vechile studii făcute în Italia între 1959–1975. Studii mai recente efectuate în Italia și alte țări din sudul Europei arată că prevalența SM este, de fapt, mult mai ridicată decât credeam în trecut (ROSATI G., 1994). De aceea distribuția SM în Europa pare a fi mult mai complexă decât se credea în trecut, cu mari variații, nu numai în țările situate pe aceeași latitudine, dar chiar și în interiorul țărilor. Sunt deosebit de semnificative deviațiile de la omogenitate, iar zonele cu incidență ridicată tind să fie continue, formând benzi sau areale. În Europa SM este frecventă în sudul Scandinaviei, dar nu și în nord, în insulele Orkney și Shetland, dar nu și în Faroer, în Sardinia, dar nu în Grecia sau Spania, și în Sicilia dar nu și în Malta.

Distribuția în Scandinavia a fost studiată pe parcursul mai multor ani de către KURTZKE J. K. (1967; 1974; 1975). Zonele cu incidență ridicată din nord par să descrie un „Fennoscandinavian focus", în partea sudică a lacurilor din interiorul Suediei. Acesta este locul de origine a SM la începutul secolului al 18-lea și s-a răspândit de-a lungul țărilor baltice, a nordului Europei și a altor țări (KURTZKE J. K., 1974). În prezent frecvența acestei boli este variabilă, iar în unele zone, incidența SM a scăzut, cauzată probabil de efectul de saturare din acele locuri, care a făcut obiectul unor intense studii epidemiologice.

În Danemarca, un important studiu a lui KOCH HENRICHSEN și colaboratorii (1994), efectuat între 1948–1986, a arătat incidențe mai scăzute, comparative cu ratele de incidență din perioadele anterioare. Ratele de incidență pe o perioadă de trei decenii, din 1950–1980 au fost 5,1 între 1950–1960; 3,8 între 1961–1970 și 4,3 între 1971–1980. Scăderea incidenței între 1950 și 1960 a depins de rata redusă în populația de sub 35 ani. După ce s-a făcut o corecție pentru impactul investigațiilor de laborator privind perioada de stabilire a diagnosticului, s-a concluzionat că o schimbare a mediului a determinat frecvența SM în decada de mijloc.

În partea de vest a Norvegiei, incidența SM probabilă sau sigură, pare să fie instabilă. Se modifică de la 1,1 la 100.000 locuitori între 1953–1957 la 4,9 la 100.000 locuitori între 1978–1982 și 3,4 la 100.000 locuitori între 1983–1987 (LARSEN J. P. și colab., 1984; GRONNING M. și colab. 1991; 1994). Un studiu mai recent arată că incidența SM, în două din zonele din

nordul extrem al Norvegiei a crescut în ultimii zece ani, dar este încă mai scăzută decât pe coasta de vest și partea de est a Norvegiei (GRONLIE S.A. și colab., 2000).

Între părțile vestice și nordice ale Finlandei s-au evidențiat variații regionale, în apariția SM între 1964–1979 (LAVER K., 1994). Un studiu recent al incidenței cazurilor sigure de SM, dintre 1979–1993 a demonstrat un gradient persistent: incidența a fost 5,1 la 100.000 locuitori în partea nordică Uusimaa, 11,6 în partea vestică Seinojoki, și 5,2 în zona vecină Vaasa (SUMELAHTI M. L. și colab., 2000).

Aceste rezultate sugerează că pe total, diferențele regionale în Finlanda sunt datorate incidenței ridicate a SM în vest (Seinajoki), unde a fost descoperit anterior un cluster familiar execepțional de ridicat (LAVER K., 1994). Mai mult decât atât, prezența SM este în creștere în partea vestică (Seinajoki) și sudică (Uusimaa), dar nu și în Vaasa, localitate vecină cu Seinajoki (SUMELAHTI M. L. și colab., 2001).

O analiză comprehensivă efectuată în Götheborg, Suedia, arată că diferența pentru SM probabilă și sigură a scăzut progresiv, de la o rată stabilă la 4,2 la 100.000 locuitori între 1950–1964, pe durata a cinci ani succesivi, între 1974–1988 la 2,2 la 100.000 locuitori, pe când în acești ani prevalența a fost stabilă (SVENNINGSSON A. și colab., 1990). Cel mai recent studiu efectuat în regiunea Vastebottern, din nordul Suediei, indică o prevalență „onset adjusted crude" a SM la 125 la 100.000 locuitori. Prevalența SM este mai mare decât în rapoartele anterioare din alte zone majore din Scandinavia (SUNDSTROM P. și colab., 2001).

Studii epidemiologice recente confirmă frecvența generală ridicată a SM în Regatul Unit al Marii Britanii și cu excepții notabile, continuă să indice un trend al prevalenței în fiecare din districtele nou investigate. Seria estimărilor punctelor de prevalență în Țara Galilor în 1985 și 1988 au fost 117 la 100.000 locuitori și respectiv 120 la 100.000 locuitori (HENNESSEY A. și colab., 1989).

SWINGLER R.J. și COMPSTON D.A.S. (1986) au arătat o prevalență ridicată în Țara Galilor pe o perioadă de 50 de ani, reflectând diseminarea bolii pe parcursul timpului, practic în toate regiunile în care au fost efectuate alte studii. Aceste date sunt datorate probabil și unei reduceri stabile a ratei mortalității în SM, care a survenit după al II-lea război mondial, precum și a schimbărilor în definirea, clasificarea, a metodelor de laborator și diagnosticare. Din nefericire, compararea unora dintre studiile efectuate este foarte dificilă, deoarece până la mijlocul anilor 1980, toate studiile au folosit metoda de clasificare sugerată de către ALLISON R.S. și MILLARD J.H.D. (1954), pe când în prezent sunt folosite criteriile lui POSER C.M. și

colaboratorii (1983) și mai recent criteriile McDONALD W. și colab. (2001). Alte studii arată o diferență a frecvenței SM la nivel național, cu 137 procente a SM mai mult în Scoția decât în Anglia și Țara Galilor (COMPSTON A., 1998).

Un studiu recent efectuat în Tayside Health Board, Scoția, arată o prevalență similară cu cea găsită în indicatorii din regiunea Grampain, Scoția, dar semnificativ mai ridicată decât estimări mai recente din Anglia și Țara Galilor (FORBES R.B. și colab., 1999). Diferențele metodologice pot fi luate în considerare pentru cele mai multe dintre diferențele raportate dintre nord și sud, cu toate că dovezile arată că SM este mult mai prevalentă în nordul Marii Britanii și în nordul Irlandei decât în Anglia și Țara Galilor. Cele mai multe zone continentale ale Europei par să fie un amestec format din grupuri etnice distincte, amestecate de secole de mișcări populaționale, cu rate diferite ale frecvenței. Această heterogenie genetică face interpretarea studiilor epidemiologice dificilă.

În Saxonia de Sud, Germania, incidența anuală a crescut de la 2,6 la 100.000 locuitori la 4,6 la 100.000 locuitori, iar prevalența a crescut de la 51 la 118 la 100.000 locuitori între 1969 și 1989 (POSER C.M.. și colab., 1989). Într-un studiu recent din Hesse, Germania, prevalența între germani a fost de patru ori mai mare decât cea găsită în cadrul altor grupuri etnice rezidente în zona studiată. Este mai probabil că moștenitorii germani sunt purtătorii unui risc mai ridicat al SM, comparativ cu alte populații de pe continentul European (LAUER K. și colab., 1994).

În vestul Poloniei, prevalența a scăzut de la 43 la 100.000 locuitori între 1965 și 1981 (WENDER M. și colab., 1985). Alte studii contemporane includ prevalența estimată la estonieni, ruși și alte naționalități de 55, 29 și 42 la 100.000 locuitori respectiv, în sudul Estoniei (GROSS K. și colab., 1993).

Franța s-ar putea să se alăture cu timpul regiunilor care au o prevalență a SM mai scăzută decât s-ar aștepta conform situației sale geografice în Europa, dacă factorii socio-istorici și etnici sunt fără importanță în determinarea distribuției, (COMPSTON A., 1998). Rata prevalenței variază între 38 la 100.000 locuitori la 58 la 100.000 locuitori, în conformitate cu diferite studii (CONFAVREUX C. și colab., 1987).

Un studiu recent efectuat în Valladolid, nordul Spaniei, indică ținutul ca având un risc ridicat pentru SM, cu o prevalență de peste 50 la 100.000 locuitori (TOLA M.A. și colab., 1999). Aceasta a fost confirmată de un alt studiu efectuat în Insulele Baleare, arătând o rată a prevalenței de 68,6 la 100.000 locuitori și o rată a incidenței de 3,4 la 100.000 locuitori pe an (CASQUERO P. și colab., 2001).

În mod ocazional unele rapoarte indică o incidență scăzută a SM între rromi, comparativ cu alte populații albe din Bulgaria, care în concordanță cu literatura este o zonă cu prevalență scăzută. Aceste rapoarte au găsit că prevalența SM la rromi este de 19,1 la 100.000 locuitori în prima regiune și de 18,4 în cea de a doua regiune. Acest rezultat sugerează faptul că SM este mai puțin frecventă la rromi decât la albii care trăiesc în aceeași zonă (MILANOV I. și colab., 1999).

În Italia, studiile epidemiologice anterioare au arătat o prevalență scăzută a SM, oscilând între 4 și 21 de cazuri la 100.000 locuitori, dar studii mai recente au găsit valori între 39 și 102 cazuri la 100.000 locuitori în diferite zone, venind astfel în sprijinul considerației că în ultimele decenii prevalența SM a crescut. Aceste date ar putea fi datorate unei reale schimbări sau reflectă îmbunătățirea identificării cazurilor și a diagnozei.

Un studiu asupra prevalenței SM din districtul L'Aquila, centrul Italiei, a indicat o rată de 53 la 100.000 locuitori, venind în sprijinul considerației că Italia este o zonă în care SM are o prevalență ridicată (TOTARO R. și colab., 2000).

Incidența SM găsită într-un studiu recent efectuat în Bagheria, Sicilia, confirmă frecvența ridicată a SM în Sicilia și indică faptul că SM este distribuită în mod omogen (cel puțin în partea de nord și centrală a Siciliei) indiferent de latitudine sau de prezența dovezilor dominației caracteristicilor normande (SALEMI G. și colab. 2000).

În conformitate cu aceste date, într-un studiu epidemiologic efectuat în orașul Catania, a fost găsită o rată a prevalenței de 58,5 la 100.000 locuitori și un indice anual de 2,3 la 100.000 locuitori (NICOLETTI A. și colab., 2001). Nu este nici un gradient între Italia continentală și Sicilia, cu excepția Sardiniei. Toate studiile descriptive conduse în această insulă în ultimele două decenii arată o dublare a prevalenței și a incidenței SM, în comparație cu Italia continentală. Studiile din Sardinia făcute pe un eșantion reprezentând o cincime din întreaga populație a Sardiniei (GRANIERI E. și colab., 2000), confirmă faptul că riscul SM este mai ridicat decât în restul Italiei și că într-adevăr este identic cu indicele de risc găsit în prezent în majoritatea Regatului Unit și a altor părți din nordul Europei.

Sardinia reprezintă o populație omogenă, distinctă încă de la separarea grupului caucazian, cu toate că nu se cunoaște precis arealul preistoric al acestuia. Cel mai recent studiu efectuat în nordul Sardiniei, Sassari, indică o prevalență de 144,4 la 100.000 locuitori și o notabilă creștere a incidenței de-a lungul timpului (PUGLIATTI M. și colab., 2001). Aceste descoperiri demontează ipoteza potrivit căreia distribuția acestei boli nu urmărește gradientul – factor latitudine, atenționând asupra prezumției că frecvența

SM în Sardinia este una dintre cele mai ridicate din lume, indicând un „Scandinavian focus“ în SM.

Incidența și prevalența SM a fost studiată cu aceeași asiduitate și în continentele: America de Nord, Australia și Asia. În Statele Unite, Rochester, incidența SM este de 4,1 la femei și 2,3 la bărbați.

În Canada (Winnipeg) 2,7 la femei și 1,8 la bărbați; în Australia (Perth), 6,6 la femei și 1,7 la bărbați.

Prevalența în SUA variază de la 22 la 100.000 locuitori în sud, la 173 la 100.000 locuitori în nord; în Canada 90–200 la 100.000 locuitori, în Australia 36 la 100.000 locuitori în nord și 76 la 100.000 locuitori în sud; în Noua Zeelandă 28 la 100.000 locuitori în nord și 80 la 100.000 locuitori în sud (PASCU I. și BĂLAȘA R., 1999).

Factorul genetic are un rol important în apariția SM. Implicarea acestui factor în apariția bolii se poate demonstra prin următoarele: riscul de a face SM la rudele de gradul I ale pacienților cu SM este de 20 de ori mai mare față de populația generală; la pacineții cu SM s-a depistat un procent de 10–20% care au bolnav un alt membru de familie; 20–30% dintre gemenii monozigoți dezvoltă boala simultan; iar gemenii dizigoți fac boala simultan doar în procent de 2%; nu este nici o diferență a frecvenței SM, între SM conjugală și SM la populația generală; riscul de a face SM a unui copil adoptat nu este mai mare ca riscul la populația generală; rezonanța magnetică nucleară descoperă modificări tipice de SM în procent de 10% la rudele de gradul I sănătoase ale bolnavilor de SM. Cu toate acestea factorul genetic și rasial nu pot să explice singuri diferențe de susceptabilitate care există între negrii din America de Nord și America de Sud, sau între negrii africani și cei americani.

În ceea ce privește asocierea bolii cu antigenele leucocitelor umane H.L.A., se constată un risc crescut de boală la populația nord europeană ce prezintă antigenele H.L.A.–DR2 și DW2. Există și deosebiri între formele clinice a SM, în ceea ce privește asocierea lor cu antigenele leucocitelor umane H.L.A. Astfel, la forma clinică recurent-remitentă întâlnim asocierea H.L.A.-DR2, la forma clinică primar progresivă H.L.A.-DR4 și H.L.A.-DPB1-0501 la forma optico-spinală tip Devic ce apare frecvent la asiatici.

Pe cromozomul 14 au fost localizate genele pentru lanțurile grele ale imunoglobulinelor. Nu au fost găsite asocieri constante cu privire la polimorfismul alelelor genelor pentru imunoglobuline și SM.

Variabilitatea acestora poate fi una din cauzele diferențelor etnice privind susceptabilitatea pentru SM (TUȚĂ S., 2002).

Pentru complement ar exista totuși relații mai strânse, în sensul că prezența unor alele nule sau nonfuncționale pentru funcția C2 au fost asociate

cu SM. TUȚĂ S. (2002) remarcă faptul că doar condiția genetică nu este suficientă pentru declanșarea bolii, deși aceasta survine pe un anumit tipar de răspuns imun condiționat genetic, la care se adaugă unii factori de mediu.

În ceea ce privește diferențele legate de sex și vârstă, toate studiile avute la îndemână demonstrează o preponderență a bolii la femei, dar severitatea este mai mare la bărbați. Riscul de SM este de două ori mai mare la femei, mai ales la grupa de vârstă sub 40 de ani, după aceea tendința fiind de egalizare a raportului. Vârsta de debut este mai mică la femei, la bărbați este mai mare, ca și tendința de evoluție progresivă cu acumulare de handicapuri. După TUȚĂ S. (2002) în general, debutul sub 20 ani este prezent la 5–10% din pacienți, între 20–40 ani la 70–80% pacienți, peste 41 ani la 15–25% cazuri. Au fost raportate vârste extreme de debut clinic cuprinse între 11 luni și 72 ani.

Alți autori (HUFSCHMIDT A.; LÜCKING C.H. 2002) afirmă că prevalența SM în Europa este între 30–80 la 100.000 locuitori, ceea ce mi se pare o cifră prea mică. Aceeași autori afirmă ca raportul femei/bărbați este de 1,7–1, rudele de gradul I au risc de îmbolnăvire crescut de 15–25 ori, iar complexul major de histocompatibilitate este: H.L.A.-DR2, H.L.A.-DW2, H.L.A.-B7 și H.L.A.-A3.

După ROXANA SFRENȚ – CORNĂȚEANU (2004), SM afectează tinerii, debutul fiind la cei cu vârste între 15 și 35 ani (maximum fiind de 50 de ani), iar vârful vârstei de debut înregistrându-se la 28–30 ani. Există și excepții, reprezentate de cei cu SM primar progresivă, care sunt în mod obișnuit mai vârstnici de 35 ani.

SM afectează în special albii (mai mult de 90%), în special populațiile din nordul Europei. La asiatici, africani și nativii americani, SM este neobișnuită, în timp ce la afroamericani datele actuale arată o frecvență situată între cea a albilor și cea a africanilor, sugerând astfel că amestecarea populațiilor crește riscul SM (DUPONT B., 1976). SM rămâne extrem de rară în anumite populații izolate, cum ar fi inuiții și huteritеs din Canada și laponii din Finlanda. Această observație susține însă și rolul moștenirii genetice.

Studii privind migrația au indicat că riscul de a dezvolta boala este determinat de mediul din copilărie (înainte de 15 ani). Unul dintre cele mai impresionante studii de acest tip a fost cel în care s-au studiat imigranții din Indiile de Vest în Londra, la care s-a observat că, deși ei prezentau un risc de boală redus (provenind dintr-o zonă cu incidență scăzută), copiii lor aveau un risc de îmbolnăvire asemănător cu vecinii lor din Londra (COYLE P.K., 2000).

În România se estimează că această boală are o prevalență de aproximativ 35–40 la 100.000 locuitori, așa cum rezultă dintr-o serie de

evaluări epidemiologice efectuate în anii '80, a căror analiză sistematică a fost realizată ultima dată în urmă cu peste 10 ani de către Prof. Dr. Stamatoiu și colaboratorii (citat de BĂJENARU O. și colab., 2004).

Un studiu epidemiologic efectuat de PETRESCU A. și VERDEȘ FLORICA în 1987 la nivel de țară, arată că prevalența SM în România este de 25 la 100.000 locuitori.

De atunci nu s-au mai făcut cercetări epidemiologice la nivel de țară, ci doar în unele județe. Într-un studiu din 1994 făcut în județul Mureș de către BECUS T. și POPOVICIU L. se găsește o prevalență a SM în acest județ de 20,97 la 100.000 locuitori și mortalitatea 0,86 la 100.000 locuitori. În județul Mures repartiția pe sexe este de 50, 6% femei și 49,4% bărbați. În ceea ce privește repartiția pe mediul de proveniență a fost găsit 55,04% în mediul urban și 44,96% în mediul rural. Referitor la vârsta de debut, BECUS și POPOVICIU au găsit următoarele: debut între 15–19 ani, 6,20%, între 20–24 ani 20,15%, între 25–29 ani, 15,50%, între 30–34 ani, 24,80%, între 35–39 ani, 19,37%, între 40–44 ani, 10,07%, între 45–49 ani, 3,10%, între 50–54 ani 0,77%. Deci, iese în evidență faptul că vârsta predominant afectată este între 20–40 ani, cu un maxim între 30–34 ani.

În județul Arad, HERMANN E. găsește în 1994 o frecveță pe sexe de 53% femei și 47% bărbați. În ceea ce privește vârsta de debut HERMANN E. găsește debutul până la 30 de ani 46%, între 31–40 ani 45%, iar peste 41 ani doar 9%.

Într-un studiu epidemiologic recent (BOITAN MINERVA, 2003) efectuat în județul Sibiu se arată că incidența SM, în ultimii 5 ani a crescut mult, atingând valori egale sau mai mari decât în zonele cunoscute cu incidență crescută din România (de la 4,12 la 6,67 la 100000 locuitori). Prevalența SM în ultimii 5 ani la nivelul județului Sibiu este următoarea: 66,55 la 100.000 locuitori activi în 1997, ea crescând progresiv an de an, ajungând 89,69 în anul 2001.

Într-un studiu din 1998, (MIHANCEA P., MIHANCEA CRISTINA și MATCĂU L.) efectuat în județul Bihor se observă o prevalență a SM crescută în jurul orașelor mari din județ: Oradea, Aleșd, Beiuș și Valea lui Mihai. Se observă deasemenea o predominanță a bolii în zona de deal (podișuri).

O foarte interesantă observație a fost aceea că excesul de aluminiu din sol ar favoriza producerea bolii. În acest context putem remarca frecvența crescută a cazurilor de SM pe cele două versante ale Munților Bihorului, al căror sol este foarte bogat în minereu de aluminiu (MIHANCEA P., 1998).

În ceea ce privește repartiția pe mediu de proveniență se observă o frecvență sensibil mai crescută în mediul urban, față de cel rural, respectiv

58,91% în mediul urban și 41,08% în cel rural. În ceea ce privește repartiția pe sexe s-a găsit un procent de 56,43% la femei și 43,56% la bărbați.

Referitor la profesia bolnavilor cu SM am putea sublinia că a fost notat la diferite profesii un exces de cazuri. Plecând de la această premiză s-au efectuat cercetări privind repartiția bolii pe profesii (MIHANCEA P. și colab. 1998). S-au descoperit următoarele frecvențe în ceea ce privește profesiile: intelectuali 3,46%, funcționari 3,96%, elevi, studenți, profesori 1,48%, cadre medicale 4,95%, muncitori 26,23%, casnice 7,42%, pensionari 42,57% (majoritatea pensionari de boală), agricultori 5,94%, cei care lucrează în domeniul prestării de servicii 2,48% și fără ocupație 1,48%.

În ceea ce privește vârsta de debut a bolii avem: debut până la 20 ani 8%, între 20–33 ani 41,66%, între 34–40 ani 36,8%, între 41–50 ani 9,68% și peste 50 ani 3,86%. În ceea ce privește vârsta la data ultimei internări, am obținut următoarele: sub 20 ani 1,48%, între 21–30 ani 16,34%, între 31–40 ani 36,14%, între 41–50 ani 33,66%, între 51–60 ani 11,38%, peste 60 ani 0,99%.

Starea civilă a persoanelor din lot a inclus 86,3% căsătoriți, 2,97% divorțați și un procent destul de ridicat de 10,40% necăsătoriți, ceea ce poate demonstra implicațiile sociale ale acestei boli.

Legat de numărul de copii pe care îl au bolnavii, se poate observa că boala nu influențează natalitatea, respectiv fertilitatea, persoanele fără nici un copil provenind mai ales din grupul celor necăsătoriți. În 28,22% din cazuri bolnavii au un copil, în 28,22% din cazuri doi copii, în 10,89% din cazuri trei copii, în 2,97% din cazuri patru copii, în 0,50% din cazuri 5 copii și un procent de 29,21% sunt fără copii.

În 2002 MIHANCEA P. face un nou studiu epidemiologic al SM în județul Bihor (dupa 8 ani de la cel din 1994). Prevalența SM în județul Bihor crește de la 57 la 63 la 100.000 locuitori, iar prevalența în municipiul Oradea crește de la 49 la 53 la 100.000 locuitori. În 2002 incidența SM în județul Bihor este de 3,7 la 100.000 locuitori.

Repatiția pe grupe de vârstă a bolnavilor este: sub 20 ani 4,8%, între 21–30 ani 22,7%, între 31–40 ani 38,6%, între 41–50 ani 26, 3%, între 51–60 ani 6,7% și peste 60 ani 1,0%.

Distribuția în funcție de sex este în favoarea femeilor care sunt în procent de 59, 64%, iar bărbații 40,36%.

În ceea ce privește repartiția pe medii de viață, se remarcă un procent mai ridicat al bolnavilor care trăiesc în mediul urban, 55,27%, față de cei care trăiesc în mediul rural 44,73%.

Distribuția cazurilor în funcție de profesie este următoarea: pensionari 49,8%, agricultori 7%, muncitori 23,1%, casnice 5,7%, cadre medicale 2,9%,

elevi, profesori, studenți 1,2%, funcționari 3%, intelectuali 2,2%, prestatori de servicii 2,7% și fără ocupație, șomeri 2,2%.

Starea civilă a bolnavilor din lot a inclus 87,25% căsătoriți, 3,62% divorțați, 8,67% necăsătoriți și 0,53% văduvi.

Legat de numărul de copii pe care îl au bolnavii noștri, se poate observa că în 20,61% din cazuri au un copil, 33,11% din cazuri 2 copii, 10,69% din cazuri trei copii, 2,98% din cazuri 4 copii și 32,10% nu au copii.

CAPITOLUL II

ETIOPATOGENIA SCLEROZEI MULTIPLE (SM)

A. Noțiuni generale de imunogenetică
B. Teorii etiopatogenice în SM
C. Mecanisme neuroimunologice în SM
D. Encefalomielita alergică experimentală (EAE) a câinelui, model morfopatologic, clinic și imunochimic pentru SM
   1. Tabloul clinic al EAE la câine
   2. Modificări histomorfologice caracteristice EAE la câine
   3. Modificări imunochimice în EAE la câine
   4. Comparații histopatologice ăntre EAE a câinelui și SM
   5. Comparații imunopatologice între EAE a câinelui și SM
   6. Comparații clinice între EAE a câinelui și SM
E. Interacțiuni etiopatogenice, anatomo-patologice, neurofiziologice, clinice și terapeutice în SM.

A. Noțiuni generale de imunogenetică

Organismul uman normal este cea mai perfectă fortăreață, în care, unii din dușmanii săi pătrund fără a mai putea avea vreo șansă de scăpare.

Organele interne acționează intercondiționat și imediat într-o perfectă înțelegere, demnă de invidiat de către orice strateg. Deși s-ar părea ciudat, toate organele contribuie la apărare fie prin mecanisme locale, fie integrate general. De exemplu: creierul se apără prin bariera hematoencefalică (BHE) și meninge, greu de străbătut; așa cum se știe măduva osoasă hematogenă și timusul au rol de a crea „armele" substanțiale; ficatul poate să-și crească metabolismul la momentul oportun; glandele endocrine secretă hormoni care declanșează multiple acțiuni controlate de hipofiză etc.

Toate aceste mecanisme, uimitor de bine coordonate, ne dau posibilitatea de a accepta cu ușurință ideea că, cel puțin din punct de vedere al „materiei" suntem o specie superioară.

Este unanim recunoscut că ceea ce știm actualmente despre sistemul de apărare al organismului – sistemul imun – s-ar putea să fie încă insuficient. De-a lungul timpului s-au format diferite ipoteze asupra capacității organismului de a controla invadarea corpului uman de către agenți străini. Una din cele mai spectaculoase descoperiri, și care a determinat explozia de cunoștințe imunologice de mai târziu, a fost descoperirea anticorpilor în 1980 de către Von BEHRING și SHIBASABURO KITASATO. Aceștia au observat că anticorpii au anumite proprietăți, care le dau posibilitatea de a neutraliza substanțele străine invadante.

Pentru a putea face progrese în domeniul imunologiei, cercetătorii au trebuit să se întoarcă puțin înapoi pe scara evolutivă a sistemului imunitar până chiar la momentul conceperii sale. S-a pătruns așadar și în domeniul geneticii, mai mult, actualmente se poate vorbi de o imunologie moleculară, care operează cu termeni de cod genetic de la cei mai cunoscuți – cromozomi – și până la exon, intron, cod genetic și chiar hărți genetice și cromozomiale.

O scurtă clasificare a rolurilor sistemului imun arată că acesta presupune două mari funcții importante:

1) menținerea self-ului ce implică recunoașterea și memorarea informației genetice proprii organismului, în continuul proces de reînnoire al corpului, unde avem de-a face cu structurile genetice subcelulare.

2) apărarea organismului prin factori specifici și nespecifici la acțiunea agenților infectanți, sau la activitatea celulelor canceroase.

Există totuși pericolul de a supralicita puterea imunologică a acestui sistem, mergând până la dereglări în echilibrul memoriei celulare și ducând la „aberații strategice" ale corpului, cum sunt bolile autoimune.

De asemenea, trebuie să recunoaștem foarte bine „cheia" cu care vrem să deschidem poarta unui proces imun, pentru că am avea noi posibilități de terapie, prin grefele de organe, evitând rejectul acestora.

Pornind de la aceste considerente, vom putea afla probabil, posibilități de terapie a unor maladii autoimune (ca și SM, lupusul eritematos diseminat, tiroidita Hashimoto, pemfigusul bulos) sau a cancerului.

Există două tipuri de apărare a organismului – specifică și nespecifică.

1. Imunitatea nespecifică este reprezentată de fagocitoză, procesul de digestie a microbilor de către micro- și macrofage.

Microfagele sunt reprezentate de leucocite nucleate, neutrofile în special. Macrofagele sunt reprezentate de monocite. Monocitele sangvine au și rolul de a prezenta substanța antigenică limfocitelor, printr-un proces numit „peripolensis". Ajunse din capilare în țesuturi prin diapedeză, monocitele se transformă în macrofage propriu zise.

Acestor categorii de celule li se alătură celulele sistemului reticulo-endotelial; celulele kuppfer din ficat, alveolocitele din plămân, macrofagele din peritoneu și splină, osteoclastele.

Pe suprafața macrofagului există receptori pentru gruparea antigenică, receptori pentru complement [C3 b], receptori pentru gruparea Fc a imunoglobulinelor, pentru procesul de peripolensis, martori denumiți complex major de histocompatibilitate (MCH), prin care antigenul este prezentat limfocitului LT, receptori pentru imunoglobulinele E (ig E).

Macrofagul, prin prezentarea antigenului la limfocitele LT sau LB, intervine și în imunitatea specifică.

2. Imunitatea specifică este cea dobândită pe parcursul vieții, odată cu contactul organismului cu antigenii și are drept substrat material limfocitele B și T.

Limfocitele B au originea în măduva osoasă din celulele stem, sub influența unor factori specifici de proliferare clonală. Această celulă susă sau stem se orientează spre linia limfocitară și trecând prin mai multe faze, la maturație devine limfocite B, care vor popula organele limfoide secundare: splină, ganglioni limfatici.

Limfocitul T își are originea în timus unde, pe parcursul dobândirii de markeri specifici diferiți, celulele stem orientate monoclonal spre seria T trec de la LT imature spre diferite tipuri de LT mature: *LT helper, LT killer, LT citotoxic supresoare*.

Un mic număr de limfocite circulante provin direct din celula stem, nevehiculate prin timus și sunt numite celule ***natural-killer.***

Din punct de vedere al specificității răspunsului imun, LB – limfocitele B au rol de a forma anticorpi (Atc) iar LT – limfocitele T intervin în imunitatea mediată celular.

Ambele tipuri de limfocite prezintă pe suprafața lor receptori și markeri.

Limfocitele B au markeri imunoglobulinele IgM și IgD, ce joacă rol de receptori pentru antigeni (Atg), de asemenea receptori pentru porțiunea Fc a imunoglobulinelor G (Ig G) și pentru fracțiuni de complement: C3b, C4 și C12.

Limfocitele T au markeri: T1+,T3+,T4+ pentru LT helper și T1+, T3+, T5+ pentru LT citotoxic supresoare.

Ambele limfocite prezintă de asemenea complexul major de histocompatibilitate (CMH) ce joacă rol în schimbul de informație între macrofage și LT și LB.

Pe LT helper găsim CMH clasa a I-a, iar pe LT citostatic-supresoare CMH clasa a II-a.

După „peripolensis“ fiecare limfocit își urmează calea firească de apărare:

LB va avea rol în imunitatea specifică umorală. După contactul cu macrofagul, LB suferă un proces de proliferare blastic, care are ca rezultat formarea de plasmociți-secretanți de anticorpi specifici pentru antigeni specifici din organism și LB cu memorie, capabile să reacționeze la noi întâlniri pe viitor cu același antigen.

Anticorpii neutralizează antigenii prin combinarea epitopilor cu paratopii.

Limfocitele T, în urma procesului de „peripolensis", proliferează clonal și are loc transformarea lor în celule cu memorie, care la un nou contact cu același antigen au rol în imunitatea mediată celular, atât direct cât și prin eliminarea de substanțe:

- factori activatori ai macrofagelor
- factori chemotactici
- factori mitogenici
- interferoni
- factorul de necroză tumorală
- interleukine etc.

Limfocitele T recunosc mai mult fracțiuni de proteine ale antigenelor sau peptide formate din 8–15 aminoacizi, provenite din multiplicarea intracelulară virală.

În anumite condiții survin deficiențe ale răspunsului imun, ce pot fi primare sau secundare (dobândite), manifestări patologice de tipul reacțiilor de hipersensibilitate.

Alterarea self-toleranței, cu transformarea proteinelor proprii în substanțe imunogene sunt rezultatul bolilor autoimune.

Răspunsul autoimun presupune două mecanisme de generare de imunogeni:

– eliberarea de antigeni ascunși

– alterările proteinelor și formarea de anticorpi crosreactanți imunogeni ce declanșează răspunsul imun.

În ultimul timp se vehiculează frecvent denumiri pentru a defini termenii ce intervin în imunitate. După multe cercetări s-a reușit descoperirea unui senzațional nod imunologic: proteinele complexului major de histocompatibilitate (CMH). De la el pornesc toate acțiunile imunologice: de la recunoașterea moleculelor proprii organismului, la activarea proceselor de apărare.

Și descoperirile nu s-au oprit aici: s-au studiat și explicat în parte interacțiunile de ordin biochimic dintre receptori și antigeni, alături de proteinele CMH.

CMH reprezintă un set de gene de pe brațul scurt al cromozomului 6. Proteinele codificate de aceste gene se sintetizează în ribozomii celulelor,

interreacționează cu proteine sau peptide antigenice și printr-un sistem canalicular ajung la suprafața celulei, unde sunt recunoscute de celulele imunitare.

Recunoașterea „self"-ului față de „non-self" presupune o interacțiune concordantă între multiple componente extra și intracelulare.

Aplicația imediată a cunoștințelor de toleranță genetică a fost inițial găsirea compatibilităților între țesuturile donorului și acceptorului, în vederea efectuării unei grefe. Ulterior s-a dovedit și o implicare a tuturor acestor componente în procesele din bolile autoimune.

Locul ocupat de genele CMH pe brațul scurt al cromozomului 6 este caracterizat de un mare polimorfism, derivat din existența a mai multor gene *alele*, formate sub influența proceselor de duplicare sau mutație în genă. Practic, reprezintă variante ale aceleiași gene, de unde derivă marea variabilitate fenotipică.

Spre deosebire de genele pentru receptori, care variază de la celulă la celulă într-un organism, genele pentru proteinele CMH sunt aceleași în toate celulele individului dar diferă de la persoană la persoană (CHARLES A., JANEWAY J.R. – 1993).

Genele CMH ocupă la nivelul cromozomului 6 niște regiuni denumite regiuni genetice. Acestea sunt subîmpărțite în 3 subregiuni cu mai multe locusuri care codifică trei clase de proteine CMH identificate drept H.L.A. clasa I, a II-a sau a III-a (H.L.A. = human leucocite antigen, descoperit pe suprafața leucocitelor umane, pornind de la ideea existenței pe suprafața lor a unor antigene similare celor de pe hematii).

La nivelul unei gene, părțile corespunzătoare sintezei proteinelor se numesc exoni. Aceștia sunt separați de introni, formațiuni ce nu răspund de codificare în genotip.

În ceea ce privește studiul acestor proteine, cele ce aparțin CMH de clasa I-a se găsesc pe aproape toate tipurile de celule umane și au ca rol principal prezentarea fragmentelor de antigen limfocitelor TCD, TCD8+, care distrug celula infectată.

Proteinele CMH clasa a II-a apar numai pe celulele implicate în răspunsul imun, ca și macrofagele și celulele B (ajutate de celulele TCD4 helper ca să intervină în răspunsul imun) și au rol important în declanșarea bolilor autoimune.

Genele proteinelor CMH clasa a III-a sunt funcționale: codifică sinteza complementului (fracțiunea C2 și C4), enzima steroid 21-hidroxilaza și factorul de necroză tumorală.

Ca structură biochimică proteinele H.L.A. sunt glicoproteine de suprafață, codificate de gene din familia imunoglobulinelor. Deci vor fi constituite în mod similar, din lanțuri grele și ușoare.

Pentru studiul de față este necesară explicarea, mai ales a structurii biochimice a moleculelor CMH clasa I și II-a. Acestea sunt alcătuite similar, din două lanțuri polipeptidice legate între ele prin legături necovalente. Sunt similare ca structură, dar sunt codificate de regiuni genetice diferite:

– pentru H.L.A. clasa I-a lanțul alfa este codificat – alelele ce ocupă locusurile A, B și C de pe brațul scurt al cromozomului 6 (pentru locusul A există 25 de alele, pentru B – 32 alele și pentru C – 11 alele).

– pentru H.L.A. clasa II-a, atât lanțul alfa cât și beta sunt codificate de locusurile DP, DQ și DR. Genele ce codifică lanțul alfa sunt notate cu A iar cele ce codifică lanțul beta cu B.

În locusul DP există genele A1 și A2 (cu 4 alele) pentru lanțul alfa și genele B1 și B2 (cu 19 alele) pentru lanțul beta. În DQ există genele A1 și A2 (cu 8 alele) pentru lanțul alfa și B1 și B2 pentru lanțul beta.

În DR există o singură genă A1 cu o singură alelă dar și trei gene B1, B2, B3 (cu 43 de alele pentru lanțul beta).

Cele două subregiuni ce codifică proteinele CMH clasa I-a și a II-a, încadrează genele ce codifică CMH clasa a III-a.

Ca nomenclatură după H.L.A. se va trece locusul care este ocupat de genă (A, B, C, D) urmat de numărul care indică numărul genei în locus. Exemplu: H.L.A.-A11. Pentru alele se va adăuga „w" (workshop). Exemplu: H.L.A.-DRw10.

Moleculele H.L.A. clasa I-a sunt alcătuite dintr-un lanț polipeptidic alfa denumit „greu". Al doilea lanț este denumit beta 2-microglobulina (lanț ușor) codificat de gene plasate pe cromozomul 15.

Această beta 2-microglobulină este localizată extracelular și nu conține antigeni. Lanțul alfa prezintă trei regiuni hidrofile: intracelular, transmembranar și extracelular. Ultima porțiune este subîmpărțită în trei domenii: alfa 1, alfa 2, alfa 3 ce au legături disulfidrice. Dintre acestea, alfa 3 conferă stabilitatea necesară moleculei, alături de beta 2-microglobulină și este locul de fixare al moleculei CD8+ de pe suprafața limfocitului, având un rol important în „peripolensis".

Determinanții antigenici ai moleculei sunt zonele alfa 1 și alfa 2 (zona variabilă). Prin patru beta plicaturi și un alfa helix ele realizează o concavitate (desetop) în care se fixează un singur fragment antigenic. Acest desetop reprezintă practic partea variabilă a moleculei ce conferă polimorfismul accentuat al CMH: alfa 1 este variabil în alfa helix, iar alfa 2 în beta plicaturare.

Moleculele H.L.A. clasa a II-a conțin lanțuri alfa și beta și spre deosebire de H.L.A. clasa I-a, aceste două lanțuri sunt codificate de genele existente pe cromozomul 6. De asemenea, ambele conțin trei segmente: extracelular și intracelular (hidrofile) și transmembranar (hidrofob). Segmentele extracelulare conțin legături disulfurice care separă lanțurile în alfa 1, alfa 2 și beta 1 și beta 2. Zona variabilă a moleculei H.L.A. clasa a II-a se reduce la domeniul funcțional beta 1 al lanțului beta. Desetopul moleculei H.L.A. clasa a II-a este format din alfa 1 și beta 1.

Transportul moleculelor H.L.A. clasa I-a și a II-a de la ribozomi, pe suprafața celulară, spre a veni în contact cu celulele imunocompetente, este asigurat pentru H.L.A. clasa I-a de beta 2-microglobulina, iar pentru H.L.A. clasa a II-a, de un al treilea lanț polipeptidic, localizat intracelular, cu structură invariabilă.

Iată modul în care cele două clase intervin în răspunsul imun (după C. A. JANEWAY).

H.L.A. sunt implicate în imunitatea declanșată de celulele T citotoxice. Proteinele virale, produse prin infecția unei celule cu un virus, sunt separate în peptide în compartimentul citosolic. Aceste peptide sunt cuplate în reticulul endoplasmatic cu moleculele H.L.A. clasa I-a în două etape:

– prima, legarea peptidului antigenic (ATG) în desetop;

– apoi H.L.A. înconjură fragmentul antagonic pentru a-l proteja de hidroliză.

Această interacțiune crește stabilitatea structurală a moleculei H.L.A.. Ajunsă la suprafața celulei, în cazul interacțiunii cu un limfocit TCD8, acestea vor recunoaște antigenul și vor declanșa un răspuns imun ce va distruge celula infectată prin factori citotoxici.

Microbii care nu se pot dezvolta în compartimentul citosolic al celulei, ci în vezicule (fagezomi sau lizozomi) sunt separate de citoplasmă printr-o membrană. Aceste celule aparțin clasei macrofagelor. Proteinele microbiene sunt digerate și degradate în peptide. Acestea vin în contact cu proteinele HLA clasa a II-a care migrează din ribozomi în reticulul endoplasmatic. Contactul se realizează între peptidul antigenic și situsul dintre domeniile alfa 1 și beta 1.

PETER CRESWELL de la Universitatea Yale a arătat că există un lanț aminoacidic care blochează situsul pentru interacțiunea cu antigenul, până când acesta ajunge la veziculă.

Proteinele H.L.A. clasa a II-a conduc peptidele antigenice spre exteriorul celulei, unde acestea sunt recunoscute de celulele T cu markeri specifici CD4- celulele helper.

Aceste celule ajutătoare nu pot distruge direct celulele infectate. Unele celule denumite Th1 pot stimula fagocitoza macrofagului. Altele, numite Th2 acționează asupra celulelor B. Când un antigen intră în contact cu o celulă B, legându-se de receptorii săi antigenici, se desface în peptide ce pot fi recunoscute de celulele T helper. Acestea stimulează prin limfokine sinteza de anticorpi produși de limfocitele B.

Receptorii limfocitari sunt alcătuiți din proteine care prin reacții biochimice transmit informația până la nucleu.

Aceste transformări sunt legate de compuși de transport (de exemplu kinaze) care presupun transporturi de grupări fosfate.

Dar simplul contact receptor-antigen nu este suficient pentru declanșarea activării limfocitare. Este necesar un cofactor de stimulare: acesta a fost denumit molecula B7, care se produce în primele faze ale infecției.

Acești factori acționează în comun, pentru apărarea organismului, contra proteinelor imunogene. Când bacteriile, virușii sau alți agenți patogeni infectează corpul, se ascund în locuri diferite. Fiecare component al sistemului imun este adaptat într-un anume fel pentru localizarea acestora.

B. Teorii etiopatogenice în SM

Pentru a ajunge la actualele teorii de patogenitate în SM, trebuie să trecem în revistă cunoștințele și informațiile anterioare privitoare la această boală demielinizantă a sistemului nervos central (SNC).

În primul rând, pentru susținerea concretă a diagnosticului de SM este necesar să îmbinăm toate datele aferente: cele clinice (este necesar să evaluăm cazul după cel puțin două pusee acute), în care predomină examenul neurologic, completate cu date paraclinice și de laborator.

Un prim caz în istoria medicală, presupus SM a fost cel al lui LUDWIG de SHEDHAM (1380–1433) care a prezentat o boală cu manifestări neurologice în pusee, urmată de perioade de remisiune, care nu ceda la nici un tratament.

AUGUST FREDERIC D'ESTE pomenea în scrierile și jurnalul său despre o boală care a debutat pe fondul unei nevrite optice cu multiple alte manifestări neurologice (incontinență urinară și fecală) cu evoluție progresivă stadială.

Primele descrieri ale bolii din punct de vedere al unui medic datează între anii (1828–1835–1838), punându-se bază mai ales, pe leziunile anatomice (HOOPER; CRUIVEILLIER sau CRASWELL).

Totodată, anatomiștii lansează prima salvă de informații care vor duce ulterior la nomenclatura acestei boli (scleroza multiplă), termenii anglofoni

(multiple sclerosis) sau germanofoni (multiple sklerose), descriind leziuni „în pete", sau „în insule" cu structură caracteristică și de sine stătătoare. Autorii francofoni denumesc boala „scleroză în plăci".

Odată leziunea descoperită a intervenit inevitabilul „de ce" ? trecându-se la explicații patogenice.

Prima explicație ar fi fost teoria vasculară și inflamatorie (1963, RINDFLEISCH).

Următoarea explicație ar fi avut-o teoria infecțioasă care s-a pus în cauză odată cu dezvoltarea virusologiei și nici astăzi această teorie nu este pe deplin confirmată sau neconfirmată. Un contraargument al acestei teorii ar fi netransmisibilitatea bolii într-un mediu familial. De exemplu SCHAPIRO și colaboratorii (1962) au găsit numai 8 cupluri care sufereau de SM, pe un studiu de 10.000 de bolnavi cu această boală.

Odată cu dezvoltarea imunologiei și înțelegerea complexă a capacității de apărare a organismului, cu datele coroborate de laborator și anamnestice, s-a avansat ipoteza unei teorii autoimune.

Unii autori acceptă o teorie mixtă autoimuno-infecțioasă datorită asemănării unei proteine bazice mielinice (PBM) cu structurile unor viruși.

În sfârșit, studii efectuate asupra gemenilor mono- și dizigoți, au scos la iveală factorul genetic, care este considerat mai mult factor favorizant decât etiologic.

Frecvența cu care celălalt geamăn este atins de SM de este de 2,5 pentru cazul monozigoților (CONFAVREUX, 1991).

Un alt factor ce pledează pentru teoria genetică este asociația între SM și un anumit genotip, în ceea ce privește structura moleculară H.L.A. clasa I și II.

Pentru moleculele clasa I-a legătura a fost făcută cu H.L.A. - A3 și B7, iar pentru H.L.A. clasa a II-a, cu subgrupele antigenice DRw15, pentru DRq și DRw6 pentru DQw1. Antigenii DP nu par să influențeze susceptibilitatea la SM.

Totuși, această asociere nu trebuie luată drept model de referință, pentru că s-a observat o distribuție pe etnii a asocierilor SM, cu diferite H.L.A. clasa a II-a. De exemplu: pentru populațiile arabe – antigenii DR4 și pentru japonezi DRw6. Diferite asociații au mai fost făcute între SM și anumiți antigeni determinanți pentru structura imunoglobulinelor G (Ig G) și a receptorilor celulelor T, dar acestea depind foarte mult de fondul genetic individual, rezultând de aici multiple posibilități de combinare, deci sisteme imune mult diferite de la persoană la persoană.

În cadrul teoriei imunogenetice a bolii trebuie să se pornească de la două criterii de bază :

1. fondul genetic al persoanei

2. dezordinile suferite în cadrul sistemului imun.

Fondul genetic este reprezentet de moleculele de H.L.A. clasa a II-a în special, care creează un mediu favorizant apariției SM, mai mult decât la alte persoane, în primul rând prin rolul pe care îl are procesul de activare leucocitară.

Dezordinile leucocitare reprezintă începutul activării celulare a sistemului imunocompetent în sensul unei hiperactivități a celulelor B limfocitare (demonstrată de prezența plasmocitelor și creșterii sintezei de IG G în lichidul cefalorahidian (LCR) și SNC precum și distribuirea oligoclonală (manifestată prin creșterea numărului de limfocite T, mai ales purtând receptorii CD4 și CD29).

Problema, care se pune, ar fi puntea de legătură dintre acești doi factori (fondul genetic și activarea celulară) și care este, de fapt, cheia procesului patogen, din păcate insuficient cunoscut.

Ca și în orice proces autoimun, declanșarea actului primordial al bolii poate fi interpretată ca un veritabil arc reflex cu cele 3 componente fundamentale:

1) *calea aferentă* - antigenul este prezentat de către HLA celulelor imunocompetente care au receptori specifici pentru fiecare antigen,

2) *centrul de prelucrare* - procesul complex de descifrare imunogenetică de la nivelul celulelor imunocompetente,

3) *calea eferentă*: celulele proliferate spre o anumită linie, corespunzător tipului de antigen, conlucrează fie pe linie umorală, rezultând anticorpi monoclonali, fie pe linie celulară rezultând celule T citotoxice.

Pentru a putea vorbi cu siguranță despre o eventuală autoimunitate în SM, trebuie clarificat un lucru foarte important și anume posibilitatea migrării celulelor imunocompetente din sânge în sistemul nervos central.

Se știe că SNC este un compartiment deosebit prin faptul că este foarte bine izolat de bariera hematoencefalică (BHE), situată după GOLDMANN (1909), la nivelul capilarelor cerebrale.

Două experimente cumulate au dus la formarea acestui concept:

1) ERLICH a injectat coloranți acizi în venă și singurul organ în care colorantul nu s-a fixat, a fost creierul (interpretarea a fost pusă pe seama lipsei de afinitate a creierului pentru acest colorant).

2) GOLDMANN a făcut experiența inversă, a injectat „bleu try pan" în LCR și a constatat colorarea numai a sistemului nervos; aceste date au dus la formarea conceptului de BHE.

Aceasta este impermeabilă în mod normal, pentru o serie de substanțe care se găsesc în sânge, începând de la proteine – la celulele componente

sau chiar medicamente, fapt dovedit de prezența foarte redusă în mod normal a celulelor sanguine (5 celule/cm^3) în LCR. Din acestea 90% sunt limfocite.

În cazul inflamării SNC, bariera hematoencefalică devine permeabilă pentru mai multe tipuri de celule (PMN, limfocite). Astfel se poate explica ajungerea în SNC a celulelor imunocompetente.

Nu se cunoaște încă, dacă celulele imunocompetente au venit în contact prealabil cu antigenul eliberat în sânge,sau dacă ele sunt activate local.

Cert este că prin injectarea în sânge de proteină bazică mielinică se poate induce un răspuns asemănător SM, adică o encefalită alergică experimentală (EAE).

Prezența de anticorpi în LCR poate fi secundară pătrunderii limfocitelor B prin BHE, sau sintetizării la nivel central al imunoglobulinelor. Totuși o creștere în LCR a IgG nu poate fi patognomică pentru SM, pentru că sunt crescute și în afecțiuni de origine infecțioasă a SNC, cel mult poate fi folosit ca diagnostic diferențial, pentru că totuși gamaglobulinele sunt prezente în 90% din cazurile de SM.

Faptul că LT străbat BHE a fost demonstrat de HAFLER (1985) și WIENER (1989) prin prelevări sanguine și recoltări de LCR de la bolnavi cu SM care au fost injectați cu anticorpi antireceptori ai celulelor T (CD2).

În sânge s-a observat o creștere de anticorpi anti-CD2 după 72 de ore.

În primele 18 ore după perfuzie, creșterea numărului LT cu anticorpi anti-CD2 în LCR este evidentă.

Principala concluzie care s-ar putea desprinde de aici este că, în cazul SM există într-adevăr o reacție din partea sistemului imun și imunosupresoarele ar putea stagna procesul progresiv al demielinizării nervoase a SNC, cel puțin câtva timp.

Odată ajunse la nivelul SNC, celulele imunocompetente încep să-și manifeste acțiunea contra autoantigenilor, care îndreaptă acțiunea sistemului propriu de apărare împotriva propriei mieline.

Cea mai bună dovadă că în etiologia SM ar putea intra o acțiune autoimună este însuși faptul că un tratament antiinflamator, și mai ales imunosupresor dau rezultate bune în ceea ce privește remisia fenomenelor, pe o oarecare durată de timp.

Problema de la care trebuie pornit însă, este cum se activează celulele imunocompetente, periferic sau local, care este antigenul ce determină inducerea activării lor și prin ce efectori se produce demielinizarea? Aflarea acestor probleme ar reprezenta cheia etiologică a SM.

În acest sens o serie de cercetări au efectuat diferite experimente. Lucrarea de față prezintă datele de laborator și rezultatele obținute de CHOFFLON și colaboratorii de-a lungul anilor.

Evidențierea proceselor imune în timpul evoluției SM a fost pusă prin dozarea imunoglobulinelor sau anumitor substanțe coloidale în LCR. Dozarea imunoglobulinelor a demonstrat, prin imuno-electroforeză, o creștere a gama globulinelor. S-a observat o creștere a IgG mai ales la nivelul LCR, în diferitele procese inflamatorii cerebrale ca: neurosifilisul, dar concentrația lor la acest nivel era mai mare decât în ser. Dacă s-ar presupune o rupere (întrerupere) a BHE, atunci cele două concentrații de IgG ar fi egale. Acest lucru denotă că celulele producătoare de IgG străbat selectiv BHE și proliferează la acest nivel.

Din testele de electroforeză (ELFO) în ser, prin migrare la început pe agar (TISELIUS 1957) apoi pentru LCR (LÖWENTHAL ,1960–1964) arătau o distribuție oligoclonală a gamaglobulinelor, cu locul de migrare a gamaglobulinelor cu multiple benzi, separate sau nu, ce traduc o producție locală, pentru că în ser, această distribuție nu a fost găsită (sinteză intratecală).

Aproximativ 70% din pacienții bolnavi ai lotului de cercetat au prezentat sinteză intratecală de IgG.

Această creștere a IgG în LCR, chiar dacă nu este patognomonică pentru SM (pentru că s-a dovedit prezența sa și în infecții cronice ca encefalita luetică, herpetică, PES, neurocisticercoză, sindrom paraneoplazic al SNC), este totuși de valoare paraclinică, dar nu se știe dacă sunt practic markeri ai maladiei (pe lângă mulți alții), sau joacă rol în patogeneză?

Acest aspect oligoclonal pe ELFO, nu se întâlnește ca morfologie constant pe ELFO a diferiți pacienți, dar pe parcursul evoluției bolii la același individ, ea rămâne constantă.

GOSWAMI (1987) a găsit în LCR al unui lot restrâns de bolnavi de SM, anticorpi contra structurii paramixovirușilor (anticorpi anti-SV5) în 55% din aceștia. PERRON și colaboratorii (1989) au izolat un retrovirus (LM7–necunoscut până atunci) în leptomeningele unor bolnavi de SM. Prezența acestui anticorp în LCR, la unele persoane cu SM, dar și a unui număr considerabil de persoane sănătoase, nu poate fi considerată semnificativă. Totuși, rămâne în continuare un semn de întrebare pentru teoria mixtă (autoimuno-infecțioasă).

De asemenea, tot în LCR s-au descoperit lanțuri ușoare k și lambda ale IgG, care nu sunt produși de degradarea IgG, ce proteine eliberate de plasmocite (în 80% din cazuri).

Determinări asemănătoare cu cele în LCR au fost făcute în lacrimi, datorită diferenței de compoziție a lor față de ser.

Prezența acestor anticorpi în LCR nu se poare explica prin pătrunderea liberă a lor (care sunt proteine) prin BHE, ce implică o difuzie selectivă, în primul rând a celulelor B, care apoi vor prolifera imunoblastic. Această proliferare ar putea fi indusă de niște factori stimulatori eliberați de limfocitele T. Se va vedea mai târziu care este subpopulația limfocitelor T, descoperită în LCR al bolnavilor de SM.

În ceea ce privește limfocitele T, se clasifică în limfocite *natural killer*, limfocite *killer*, și limfocite *T helper*. Limfocitele natural killer nu necesită în prealabil un contact cu agentul și pot distruge celule non-self.

Pentru o cunoaștere mai bună a semnelor clinice ale SM, s-a încercat obținerea experimentală, cel puțin al unor forme asemănătoare, care dau modificări anatomice apropiate.

Experimentele au fost efectuate pe cobai, câini etc, folosind ca antigen mielina și adjuvantul lui Freud, proteină bazică mielinică (PBM).

Stimularea celulelor T presupune preexistența pe suprafața lor a unor receptori care pot prelua informația de la prezentatorii de antigen.

Drumul de stimulare se poate face prin receptorii CD3/TCR sau CD2.

Un factor de stimulare este molecula de histocompatibilitate clasa a II-a.

Unele din cele mai importante mitogene, care stimulează LT specific sunt: fitohemoglutinina (PHA), concaralina A (con A), anticorpi monoclonali legând complexul CD3/TCR sau antigena de diferențiere CD2, forbol mystrat-acetat (PMA), asociat cu ionomicină sau interleukină 2.

Observația principală pe care au făcut-o CHOFFLON și colaboratorii, a fost o diminuare a activității celulelor mononucleate în LCR, comparativ cu cele sangvine, dar acest lucru a fost întâlnit atât în cazul bolnavilor de SM, cât și la bolnavi cu alte boli inflamatorii ale SNC.

O ipoteză ar fi fost un număr insuficient de celule prezentatoare de antigen, adică de macrofage. Dar CHOFFLON și colaboratorii au introdus în LCR, printr-o tehnică clasică de aderență la plastic, celule macrofage, și după mărirea numărului lor, celulele T au fost insuficient proliferate specific. Ceea ce dovedește existența unui alt tip de mecanism.

Ceea ce face dificilă explicarea oricărui mecanism de activare în SM este faptul că această boală evoluează în pusee. Un prim puseu este urmat de altele, cu agravare din ce în ce mai pronunțată a fenomenelor clinice neurologice.

Din punct de vedere neurologic ne punem problema eventualității unei reacții celulare.

Această idee presupune existența unui mesaj informațional reluat într-un anumit mod, la un anumit contact cu un antigen.

O interesantă concluzie a experimentului condus de CHOFFLON și colaboratorii, a fost prezența în LCR, predominant a celulelor citotoxice,

helper-inducer care ar distruge țesutul nervos și o cantitate foarte mică de celule suppressor-inducer, celule ce ar stopa efectele distructive.

Acest fapt a fost pus în evidență prin prezența în LCR de celule predominante, având pe suprafața lor moleculele: CD4+CDw29+ și foarte puține celule de suprafață CD4+CD45 RA+.

Stimularea acestor două tipuri de celule a fost obținută pe culturi de celule cu anti-CD2 și PMA.

Prin administrarea acestor anticorpi anti-CD2 la bolnavi cu SM s-a obținut o slabă proliferare de celule CD4+CDw29+ pentru că sunt slab reprezentate în LCR.

În schimb, administrarea lor la bolnavi cu maladii inflamatorii ale SNC, este urmată de o proliferare considerabilă a celulelor suppressor-inducer.

Scăderea numărului acestor celule se realizează atât în sânge cât și în LCR.

Se pare că un rol important în pătrunderea celulelor T CD4+CDw29 a fost explicată prin studiul structurii moleculei CDw29+ care ar putea trece selectiv BHE.

Asociindu-se celulelor prezentatoare de antigeni, această moleculă ar favoriza adeziunea celulei la endoteliul capilar și ar da o informație mai bună asupra funcției sale de helper-inducer.

Celula T activată este recunoscută după o moleculă de antigen situată pe suprafața ei, numită Ta1 care nu se află pe celulele neactivate. Această moleculă a fost descoperită pe suprafața celulelor T din LCR, al bolnavilor de artrită reumatoidă și SM.

Celulele T activate, care prezintă pe suprafața lor această moleculă, se presupune că sunt celule cu memorie, cu posibilitatea reactivării acțiunilor lor în cazul reîntâlnirii lor cu același antigen.

CHOFFLON și colaboratorii au efectuat reacția autologă limfocitară mixtă (AMLR), care măsoară puterea supresivă a celulelor, pe un lot de 13 oameni sănătoși și 6 bolnavi de SM, efectuând culturi de celule sangvine nucleate care au fost puse în contact cu celulele producătoare de IgG stimulate prin poke weed mitogen (PWM). Puterea supresivă a fost exprimată procentual prin formula:

$$\% \text{ supresie} = \frac{\text{Ig G(MNC+PWM)} - \text{Ig G(MNC+PWN+Tcells post AMLR)}}{\text{Ig G(MNC+PWM)}} \times 100$$

unde:

– Ig G(MNC+PWM)=concentrația de Ig G (mg/ml) în cultura de celule mononucleate (MNC) ale donatorului alogenic stimulate cu poke weed mitogen (PWM) – același donator pentru tot studiul.

– Ig G(MNC+PWM+Tcells post AMLR)=concentrația Ig G (mg/ml) din cultura de celule mononucleate ale donatorului alogenic, PWM și celule T post AMPR, a cărei activități supresive vrem s-o măsurăm.

În urma acestei reacții, s-a constatat o diminuare a activității supresive a celulelor recoltate din LCR al bolnavilor cu SM. Care ar fi efectorii acestui proces ? Până acum, doar teoretic, se consideră 3 substanțe: 1) factorul de necroză tumorală alfa (FNT alfa), 2) interleukinele (IL) și interferonul gamma (ITF gamma).

Se știe că celulele agresate infecțios, determină formarea de celule activate ce secretă așa numitele citokine. În această categorie intră și cele trei substanțe enumerate mai sus. Aceste citokine sunt importante mediatoare de inflamație și capabile să modifice proprietățile celulelor endoteliale.

FNT alfa produs de astrocite și de celulele microgliei are puternice efecte asupra celulelor SNC, fiind toxic pentru mielină și oligodendrocitele producătoare de mielină. Acest factor poate acționa în sinergie cu interferonul gamma asupra moleculelor CMH clasa I-a și a II-a, care au și ele rolul lor în demielinizare.

În raport cu diferitele faze ale bolii (puseu acut sau remisie), pe lotul experimental al lui CHOFFLON s-au obținut următoarele date în ceea ce privește concentrația de citokine în ser (FNT alfa):

VN=143+25 pg/ml – (la sănătoși)

721 +/- 58 pg/ml – la cei în remisie (formă cronică progresivă) a SM.

În LCR s-a determinat o creștere discretă a FNT alfa în puseul acut al SM și o creștere foarte marcată a FNT alfa în forma cronică progresivă.

Prelevări ulterioare de sânge și LCR de la 34 bolnavi cu SM, din care 33 au luat ca tratament unic prednison și unul singur ciclofosfamidă, au evidențiat următoarele:

– din cei 33 de pacienți urmăriți bilunar, 17 au prezentat 7 pusee, după întreruperea tratamentului, de fiecare dată aceste pusee fiind precedate la 2–4 săptămâni de creșteri importante a FNT alfa.

– la pacientul ce luase ciclofosfamidă, pe o perioadă de 5 luni, concentrația de FNT a fost constantă. A precedat puseul o creștere a FNT, concentrația menținându-se crescută, până la reluarea tratamentului imunosupresor.

FNT alfa și FNT gamma au fost văzute deci ca citokine capabile să declanșeze un nou puseu. În sprijinul acestei idei a venit și observația că în timpul unui stress sau infecții virale, se agravează simptomele bolii, tocmai prin această hiperproducție de ITF gamma.

Ce ne determină și mai mult să considerăm că SM este o boală autoimună ?

Faptul că această boală este legată direct de o dezordine imunologică, asociată sau nu cu factori ereditari sau de mediu, faptul că modelul experimental al SM, encefalita alergică experimentală (EAE), se poate obține prin transferul de celule T sensibilizate la PBM, de la un animal bolnav la unul sănătos (10.000 de celule injectate subcutan sunt suficiente), faptul că PBM acționează ca o autoantigenă, evidențierea clară a trecerii BHE de către celulele activate periferic, formarea complexului trimolecular (receptor al celulelor T/TCR+moleculele de histocompatibilitate MHC clasa a II-a+antigenul) și prezența de celule citotoxice de tip help-inducer cu evidențierea de citokine crescute în ser și LCR – acestea sunt elemente concrete ce ne pun în legătură cu eventualitatea autoimună a bolii.

În ultimii ani, o serie de ercetări au avut ca scop evidențierea unor noi antigene, ca și peptidele sintetice din secvența PBM umane, PMB+adjuvantul lui Freud, proteolipide (PLP).

În 1990, OTA și colaboratorii, au pornit un experiment care avea ca și concluzie evidențierea unor celule specifice ce răspund la PBM. Faptul a fost demonstrat mai ales pentru fragmentul encefalitogen 84–102 al PBM asociat cu frecvența crescută a DR2 și pentru fragmentul 143-168 asociat cu DRw11.

Deci cel mai bun antigen pentru evidențierea modelului experimental al SM, a fost PBM.

Tot în sprijinul clasării SM drept maladie autoimună, vin asocierile, discrete, ce este drept, acestei boli cu altele, deja recunoscute ca auto-distructive: poliartrita reumatoidă, tiroidita Hashimoto, lupusul eritematos diseminat, miastenia gravis, pemfigusul bulos.

Cunoașterea diferitelor mecanisme din aproape în aproape, urmărind ipotetic anumite reacții și efecte posibile manifestate de diferite antigene, s-ar putea ca într-un viitor apropiat să putem acționa cu eficiență asupra acestei boli, nu numai să îi încetinim evoluția.

Cea mai importantă etapă a procesului imun este self-toleranța prin care s-ar părea că autoantigenele, venind în contact cu macrofagul și limfocitul în complex trimolecular, proces ce se desfășoară în timus, ar determina distrugerea acestui complex de niște mecanisme foarte bine stabilite.

S-a conturat astfel ideea unui tratament per os de autoantigene care ajung în sânge, sensibilizează aceste mecanisme distructive ale auto-complexului trimolecular și dau o stopare a inițierii procesului autoimun. În acest sens s-a acționat nu numai în direcția tratării SM, dar și a altor maladii autoimune.

Astfel, din 1993 WEINER și colaboratorii a determinat un grup de bolnavi de SM să ia zilnic o doză de PBM bovină orală, având ca prime

rezultate încetinirea evoluției bolii. Administrarea de antigenă S, pe cale orală a suprimat uveita experimentală, iar administrarea orală de colagen II, surprimă artrita experimentală, indusă de colagen și adjuvantul lui Freud (THOMSON și colaboratorii, 1986; NAGLER, ANDERSON și colaboratorii 1986, ZANG și colaboratorii 1990).

Tratamentele eficiente vor trebui astfel să atingă toate treptele evoluției autoimune: BHE, complexul trimolecular, self-toleranța, posibilitatea inducerii supresiei, iar ca obiective mai îndepărtate – remielinizarea, regenerarea axonală și de ce nu, o eventuală regenerare neuronală.

Se consideră că SM este rezultatul unei interacțiuni complexe între factorii declanșatori de mediu (cum ar fi infecțiile), predispoziția genetică și activarea aberantă a celulelor sistemului imun (ALOTAIBI S., 2004).

Studiile epidemiologice sugerează că expunerea ambientală la un anumit agent infecțios trebuie să se producă într-o fereastră de vulnerabilitate imunologică specifică vârstei copilăriei (ASCHERIO A. și colab., 2000).

Virusul Epstein-Barr (V.E.B.) prezintă un interes particular. Infecția acută simptomatică cu VEB (mononucleoză infecțioasă) se poate asocia cu demielinizări la nivelul sistemului nervos central (BRAY P.F. și colab. 1992). Deși majoritatea pacienților adulți cu SM nu au semne clinice sau serologice de mononucleoză acută, în momentul stabilirii diagnosticului de SM, aproape toți prezintă markeri serologici de infecție veche cu VEB (LARSEN P.D. și colab. 1985; BRAY P.F. și colab. 1983). Chiar dacă asocierea dintre infecția cu VEB și SM la adult este semnificativă statistic, relevanța etiopatogenică a acestei observații a fost pusă la îndoială, câtă vreme VEB este prezentă la mai mult de 90% dintre populația adultă sănătoasă din societățile occidentale (ASCHEIRO A. și colab., 2001).

Infecția cu VEB survine în copilărie sau în adolescență la 50% dintre indivizi (EVANS A.S. și colab. 1989), ceilalți contractează virusul în perioada de adult tânăr. La aproximativ 5% din totalul pacienților cu SM, boala debutează înaintea vârstei de 18 ani (DUQUETTE P. și colab., 1987; GHEZZI A. și colab., 1997).

Dacă infecția cu VEB este într-adevăr implicată în declanșarea SM, atunci copiii cu SM trebuie să aibă dovezi serologice ale expunerii anterioare la VEB, în momentul stabilirii diagnosticului de SM, la o vârstă la care nu au fost încă expuși la virus.

Un studiu privind relația dintre virusul VEB și SM a fost realizat pe 35 copii cu diagnosticul cert de SM (după criteriile lui POSER C.M.1983) aflați în evidența Clinicii de Neurologie Pediatrică a Spitalului de Pediatrie din Toronto, Canada în februarie 2003 (ALOTAIBI G., 2004). Selecția lotului martor s-a bazat pe disponibilitatea rezultatelor serologice pentru VEB sau

a probelor de ser conservat în cadrul departamentului de virusologie. Pentru studiul copiilor sănătoși s-au ales probe obținute de la donatorii de măduvă osoasă pentru transplant (TMO). Pentru a rezolva corespondența de vârstă s-au selectat probe de la o serie de pacienți care se prezentaseră la departamentul de urgență (DU), raportul martori de aceeași vârstă (pacienți cu SM fiind de 3/1).

Infecția veche de VEB a fost descoperită la 83% dintre pacienții cu SM, față de 42% dintre martorii TMO și 42% dintre martorii sănătoși cu vârste similare din lotul DU.

Doar 17% dintre pacienții cu SM au fost seronegativi pentru VEB, față de 55% în grupul donatorilor TMO și respectiv 36% dintre subiecții control din DU. După cum reiese, cea mai mare rată a infecțiilor recente s-au înregistrat în lotul DU (22%), în care testele serologice au fost efectuate tocmai datorită suspiciunii clinice de infecție acută cu VEB. La copiii cu SM nu s-au descoperit dovezi de infecție recentă cu VEB, nici chiar la cei la care proba de sânge a fost prelevată în momentul primului episod demielinizant. Între pacienții cu SM și martori nu s-au înregistrat diferențe în ceea ce privește prevalența anticorpilor împotriva paravirusului B19, dar probabilitatea expunerii la VHS a fost mai mică la copiii cu SM decât la subiecții control.

Copiii cu SM au probabilitatea semnificativ mai mare de a fi infectați cu VEB, decât subiecții sănătoși de aceeași vârstă. Rezultatele pot fi interpretate în mai multe moduri:

1. Infecția cu VEB inițiază sau întreține patogeneza SM;
2. SM în sine crește susceptabilitatea limfocitelor B de a fi infectat cu VEB;
3. Există un mecanism comun ce determină creșterea susceptibilității la infecția precoce cu VEB și la SM cu debut precoce.

În patogeneza SM poate fi implicat răspunsul imun la diverși factori de mediu, cum ar fi virușii cu care copiii vin în contact în „fereastra de risc" specifică acestei vârste (MARTYN C.N. și colab., 1993; POSKANZER D.C., 1980; MARRIE R.A. și colab., 2000; HAAHR S. și colab., 1997).

O serie de caracteristici ale VEB fac posibilă, din punct de vedere biologic, ipoteza conform căreia acest virus ar putea juca un rol în patogeneza SM. Expunerea la VEB are ca rezultat infecția persistentă a limfocitelor B, proliferarea clonelor de celule B transformate viral și sinteza de anticorpi îndreptați împotriva anumitor antigene virale; totodată celulele B infectate se află sub supraveghere continuă a limfocitelor T (BRAY P.F. 1992). Prezența limfocitelor T răspunzătoare la stimulul antigenic reprezentat de VEB nu are în mod inerent semnificația patologică, întrucât aceste celule sunt prezente în stare latentă la majoritatea adulților sănătoși VEB – pozitivi.

Potențialul patogen al limfocitelor T necesită activarea acestora, posibil prin mimetism molecular. O secvență pentapeptidică descoperită în structura antigenului viral nuclear prezintă similitudini cu un epitop al proteinei bazice mielinice, o componentă majoră a tecii de mielină. Mai mult, VEB induce expresia pe suprafața limfocitelor B și alfa – B cristalin, o proteină identificată recent drept un constituient autoantigenic major, a cărei expresie este modificată în sistemul nervos central al pacienților cu SM (VAN NOORT J.M. și colab., 2000). Prin urmare putem presupune că expunerea la VEB poate induce un răspuns imun greșit direcționat al gazdei împotriva propriilor antigene din sistemul nervos central, precum, alfa – B cristalin sau proteina bazică mielinică.

VEB nu este singurul agent infecțios implicat în patogenia SM și în mod sigur nu este un factor declanșator obligatoriu, dovadă cei 5 copii cu SM, VEB-negativi. Posibilul rol al virusului herpetic uman 6 (VHU-6) a fost sugerat de expresia acestui virus la nivelul celulelor sistemului nervos central, ca și de titrurile crescute de anticorpi anti VHU-6 în serul pacienților cu SM (KNOX K.K. și colab., 2000). Infecția cu virusul herpetic uman 6, varianta A duce la activarea genomului VEB în limfocitele B infectate (CUOMO L. și colab. 1995), avansând posibilitatea acțiunii concertate a mai multor virusi. Totuși, datele din literatură referitoare la VHU – 6 sunt dificil de interpretat, din cauza diferențelor metodologice dintre studii (SWANBORG R.H. și colab. 2003) și faptului că aproape 100% din populație este deja infectată cu VHU – 6 înainte de a împlini vârsta de 2 ani. De mai mare interes ar fi evaluarea status-ului replicativ (latent al VHU-6), ce presupune metode moleculare precum tehnicile de amplificare genetică (ALLEN U.D. și colab., 2001). Pe viitor se preconizează efectuarea unor astfel de teste. Deși numeroși agenți virali, alții decât VEB (inclusiv Chlamydia pneumoniee) au fost studiați din punct de vedere al posibilului rol patogenic în SM, nu se dispune încă de date certe în formarea anumitor asocieri, fapt datorat, cel puțin în parte, diferențelor dintre studii, în ceea ce privește metodologia și pacienții incluși (GRANIERI E. și colab., 1997). Este posibil ca asocierea dintre infecția cu VEB și SM să fie legată de intensitatea expunerii la virus sau de susceptibilitatea crescută la infecția cu VEB a copiilor cu SM, mai degrabă decât să reflecte o legatură de tip cauză–efect. Totuși, copiii cu SM nu par să fie mai susceptibili sau mai expuși la infecții virale în general, fapt demonstrat de ratele similare de seropozitivitate pentru parvovirusul B19, CMV și VVZ înregistrate la pacienții cu SM, respectiv la subiecții control.

O altă întrebare importantă este dacă infecția cu VEB inițiază, mai degrabă decât întreține, procesele imunologice implicate în SM. Un studiu

asupra infecției cu VEB efectuat pe 3 milioane de cadre militare din armata SUA a evidențiat o asociere pozitivă puternică între prezența anticorpilor anti-VEB și riscul de SM, probele de sânge analizate fiind prelevate cu mai mult de 5 ani înaintea diagnosticului cu SM (LEVIN L. J. și colab., 2003). Mai multe dovezi în favoarea rolului VEB în inițierea patogenezei SM pot fi obținute prin analiza serologiei VEB la copiii ce se prezintă cu un puseu acut inițial de demielinizare la nivelul sistemului nervos central: copiii diagnosticați ulterior cu SM vor prezenta dovezi serologice de infecție veche cu VEB chiar în momentul primului puseu de boală.

O observație interesantă a studiului întreprins de ALOTAIBI S. și colab. 2004, este faptul că probabilitatea copiilor sănătoși de a fi seropozitivi pentru VHS este mai mare decât a celor cu SM. Deși metoda de laborator folosită în studiul amintit nu permite diferențiere între VHS-1 și VHS-2, majoritatea participanților la studiu aveau vârste sub 16 ani, prin urmare este puțin probabil să fi fost activi sexual. Astfel, rezultatele serologice ale acestora reflectă cel mai probabil infecția anterioară cu VHS-1. S-a emis ipoteza că imunitatea față de VHS-1 are efect protector împotriva SM (MARTIN J.R., 1981). Dacă secvența expunerilor virale în copilărie este importantă pentru fiziopatologia SM, atunci este posibil ca pacienții pediatrici cu SM să fi contactat infecția cu VEB fără a beneficia de protecția conferită de infecția anterioară cu VHS-1. Deși datele demografice ale subiecților din grupurile martor sunt limitate, este puțin probabil ca diferențele demografice dintre martori și pacienții cu SM să fie responsabile de diferențele marcate, în ceea ce privește rezultatele serologice pozitive pentru VEB. De fapt, caracteristicile demografice ale celor 2 grupuri martor nu au fost selectate în așa fel încât să fie similare, și totuși seroprevalența VEB a fost identică. Mai mult, seroprevalența VEB în rândul martorilor a fost similară cu cea raportată în alte grupuri martor pediatrice, dintr-o serie de studii nord-americane asupra infecției cu VEB (JAMES S. A. și colab., 1997).

În plus, deși eșantionul studiat a avut un număr limitat de subiecți, rezultatele obținute au fost semnificative. Validarea acestor rezultate necesită un studiu mai amplu, de tip prospectiv, cu care să se analizeze incidența mai multor agenți virali la copii sănătoși, respectiv cu SM.

Etiologia infecțioasă a fost presupusă, datorită studiilor epidemiologice, dar și datorită similitudinilor cu bolile infecțioase demielinizante. Totuși, se pare că agenții infecțioși formulează mai degrabă răspunsul imun împotriva antigenelor self și pot induce boala doar în anumite circumstanțe, decât să poată fi demonstrată implicarea unui singur microb patogen.

Există studii, care au stabilit conexiuni între infecțiile virale și exarcerbările din SM, iar studiile migrațiilor au demonstrat posibilitatea

implicării unor agenți infecțioși. Bolile demielinizante virale oferă exemple despre cum ar putea infecția virală să producă demielinizarea. PRATT E. și MARTIN R. (2002) susțin că demielinizarea este produsă printr-o infecție virală și afectarea directă a oligodendrocitelor. Analize recente neuropatologice ale leziunilor din SM (LUCCHINETTI C. și colab., 2000) au arătat ca patternul de demielinizare, care se conturează pare a fi indus inițial prin perturbarea oligodendrocitelor. Autorii emit ipoteza că acesta ar fi rezultatul unei infecții cu un virus necunoscut, sau o afectare mediată de o toxină necunoscută și ea. Alte boli infecțioase, în care se produce demielinizarea sunt: panencefalita sclerozantă subacută, în care oligodendrocitele infectate viral sunt ținta afectărilor mediate imun, encefalomielita demielinizantă postinfecțioasă, în care demielinizarea este mai degrabă produsă de un răspuns imun împotriva mielinei, indus de virusurile rujeolei, varicelei, vaccinal. În SM a fost depistat în oligoden-drocitele din măduva spinării un virus asemănător paraparezei spastice tropicale, boala care mimează SM. Dintre factorii microbieni, studii recente au raportat o asociere a Chlamydiei pneumonie cu SM. O altă variantă este cea în care agenții infecțiosi pot declanșa un răspuns autoimun prin infectarea țesuturilor țintă (de ex. oligodendrocitele), pe calea mimetismului molecular (PRATT E. și MARTIN R., 2002).

Se observă ca etiologia SM este multifactorială, aflată la intersecția interacțiunilor dintre factorii de mediu cu factorii genetici (OKSENBERG J. R. și colab., 2000) care conferă susceptabilitate la boală sau modifică evoluția acesteia, ducând la o expresie heterogenică, care privește aspectele clinice, histopatologice și genetice. (LUCCHINETTI C. și colab., 2000; BARCELLOS L.F. și colab., 2001).

În acest moment, singura asociere certă între factorii genetici și susceptibilitatea la SM, este dovedită la nivelul haplotipului HLA DR2 pentru alelele DR B 1501, Dr B10101 si DQB1 0602, DQA1 0102, din genele CMH situate pe cromozomul 6. Această asociere a fost demonstrată atât prin linkaj, cât și prin asociere în studii familiale și caz-control, dar mecanismul exact prin care această asociere determină suscetibilitatea la boală nu este pe deplin cunoscut. Totuși, se pare că genele MHC HLA DR B1 1501 și HLA DR B1 0602 pot codifica moleculele de recunoaștere clasa II, cu o predilecție pentru legarea antigenelor peptidice ale mielinei și stimulează celulele T encefalitogene; HLA DR alfa 0101- DR beta 1501 heteromer, care leagă cu mare afinitate MBP în regiunea reziduurilor peptidice 58-99.

Cristalografia cu raze X a complexului peptidic DR-MBP relevă o structură moleculară diferită a DR beta 1501 față de DRa, în ceea ce privește reziduurile aril, care preferă „buzunarul" P4 al domeniului de legare a proteinei (GAUTHIER L. și colab., 1998; SMITH K. J. și colab., 1998). În

plus, pe cele două fețe ale laturilor peptidice ale porțiunii P85-99 M.B.P., care aparține peptidului imunodominant, au fost găsite Val. 89 si Phe 92, ca fiind ancorele principale și aceasta explică marea afinitate de legare a MBP la HLA-DR alfa 0101/DR beta 1501. Analiza structurală relevă și faptul că doar 2 reziduuri de contact primar cu TCR ale MBP p85-99 au fost conservate, pentru a stimula în mod adecvat clonele de celule Ag – specifice (HAUSMAN S. și colab., 1999). Aceasta sugerează că peptidele microbiene, care prezintă doar o secvență limitată identică cu cea a unei peptide proprii, pot activa celulele T autoreactive.

Ca un corolar al celor prezentate mai sus, s-a demonstrat că locusul MHC prezintă și asociere și linkaj cu SM în studii caz-control și familiale. Totuși, rolul unei gene din acea regiune, în determinarea caracteristicilor clinice sau subtipurilor de SM este încă neclar. Cu toate acestea a fost raportată o asociere a HLA-DR2 cu un debut precoce, sever de tip recurent-remisivă și cu o evoluție mai blândă a SM.

În modelul EAE, genele MHC par a influența în primul rând susceptibilitatea și penetranța, în timp ce alți loci modulează specific fenotipul, cum ar fi localizarea în creier sau măduva spinării, demielinizarea și severitatea inflamației. Prin analogie ar fi de interes identificarea locusurilor implicate în evenimentele patogene inițiale ale bolii sau a celor ce influențează dezvoltarea acesteia. Aici sunt de luat în considerație genele, care – din punct de vedere logic – au posibilitatea să joace un rol în evoluția bolii, acestea fiind denumite gene candidat. Pentru SM, acest tip de gene sunt cele reprezentate de cele care pot codifica citokinele, receptorii imunologici, componențele mielinice și proteine implicate în clearence-ul viral (Multiple Sclerosis Genetics group California at San Francisco, 2002).

Câteva studii examinează influența unui astfel de grup de gene, cum ar fi 1L-1R (care a fost asociat cu o forma de boală mai severă, care progresează mai rapid COYLE P. K., 2000) , TNF, Ap0E, CTLA4 și CCR5, asupra cursului și severității SM și așteaptă și alte confirmări.

După HUFSCHMIDT S. și LÜCKING G. H. (2002) rudele de gradul I au un risc de îmbolnăvire crescut de 15–25 ori.

C. Mecanisme neuroimunologice în SM

După TUȚĂ S. (2002) baza dezvoltării mijloacelor terapeutice actuale, dezvoltate în „deceniul creierului“ și a altor mijloace terapeutice care sunt în curs de elaborare, o constituie cunoașterea mecanismelor neuroimunologice lezionale din SM. Aceste mecanisme se succed într-o anumită succesiune. Acestea ar acționa în trei etape:

Etapa I – de prezentare a antigenului;

Etapa II – de traversare de către limfocitele activate prin bariera hematoencefalică;

Etapa III – nevraxială de agresiune imunoinflamatorie axomielică.

În prima etapă se formează molecule proteice care se implică ca antigen inductor în fazele cascadei autoimune din SM. Aceste antigene sunt proteina bazică mielică, proteina proteolipidică, glicoproteina mielică oligodendrocitică, proteina specifică oligodendrocitică și alfa –beta cristalin.

În urma unor agresiuni făcute de anumiți viruși sau bacterii asupra sistemului nervos central, iau naștere aceste antigene. Tot antigene sunt și unele fragmente proteice de aminoacizi, aparținătoare acestor viruși și bacterii. Toate aceste antigene sunt preluate de macrofage, microglie, celulele B, în strânsă legatură cu moleculele complexului de histocompatibilitate. Acest complex antigenic este recunoscut de un receptor al unor celule T. Această recunoștere este primul semnal în reacțiile autoimune, care se declanșează. Al doilea semnal activator activează celulele T cu ajutorul unor liganzi. Citochinele au un efect modulator asupra acestui al doilea semnal.

După prezentarea antigenului celulelor T, acestea se diferențiază în celule efectorii. Aceste celule T cu molecule CD4 pe suprafață, numite și celule T helper se diferențiază în celule T helper 1 și celule T helper 2. Celulele T helper 1 produc citokine cum ar fi interferonul gama, factorul de necroză tumorală alfa, interleuchina 2 și interleuchina 12, producând activarea macrofagelor. Celulele T helper 2 produc citokinele 1L4, 1L5, 1L10 și factorul de creștere-transformare beta, activând deasemenea și acțiunea celulelor B care produc imunoglobuline. Prin urmare celulele T helper 1 au efect proinflamator, iar celulele T helper 2 au un efect antiinflamator și reglator. Răspunsul patologic imun la antigenele specifice create se realizează prin două căi: o cale pe care fragmente proteice virale, asemănătoare fragmentelor proteice mielinice sunt recunoscute ca antigen, cu apariția unei reactivități imune încrucișate, și o a doua cale în care activitatea unui factor lezional endogen inflamator, sau exogen (viral, bacterian), produce fragmente peptidice antigenice mielinice, sau ale unor alte componente importante din sistemul nervos central, cum ar fi oligodendrocitele, declanșând o mulțime de reacții autoimune. Toate aceste reacții se produc pe un teren de predispoziție genetică, cu participarea unor factori de mediu, cu scăderea imunității date de limfocitele T.

Studiind fenomenele ce apar în etapa a II-a de traversare a barierei hematoencefalice de către limfocitele active, se poate observa că în mod normal celulele endoteliale ale capilarelor din sistemul nervos central, sunt impermeabile pentru limfocitele din țesutul sangvin. În timpul răspunsului

inflamtor, factorul de necroză tumorală alfa și interferonul gama induce la nivelul celulelor endoteliale fenomene care fac posibilă creșterea adezivității celulelor T. Astfel apar infiltratele perivasculare în jurul venelor și capilarelor care conțin celule T, aceste infiltrate fiind caracteristice SM și EAE.

Aceste infiltrate sunt limitate extern de o matrice extracelulară. Pentru a leza sistemul nervos limfocitele din infiltratele perivasculare trebuie să treacă bariera matricei extracelulare, care conține fibre de colagen. Neuroproteazele matriceale sunt enzime care degradează matricea extracelulară și sunt implicate în proteoliza mielinei în SM. De asemenea, gelatinazele joacă un rol cheie în penetrarea matricei extracelulare de către limfocitele activate. Aceste gelatinaze sunt detectabile în lichidul cefalo-rahidian, în celulele endoteliale, macrofage și astrocitele bolnavilor cu SM. Gelatinazele produc lezarea colagenului din structura membranei bazale, ajutând la penetrarea barierei hematoencefalice de către limfocitele activate. Din cercetările efectuate în timpul administrării de interferon beta bolnavilor cu SM, s-a observat că acesta este un puternic inhibitor al activității gelatinazelor, limitând pătrunderea celulelor T în sistemul nervos central.

Etapa a III-a se petrece în sistemul nervos central și constă în agresiunea imuno-inflamatorie axomielică a anticorpilor secrectați de limfocitele B, împotriva numeroaselor proteine mielice și lipide ale învelișului mielic.

Țintele principale ale anticorpilor sunt proteina bazică mielică, proteina proteolipidică, glicoproteina mielică oligodendrocitară, proteina specifică oligodendrocitară, precum și alfa-beta crystalin, care apare în teaca de mielină după declanșarea răspunsului inflamator (numită și proteina de stress). Un mediator al agresiunii în afecțiunile autoimune este radicalul liber oxid nitric (NO). El este implicat în distrucția oligodendrogliei de către celulele microgliale. Oxidul nitric a fost identificat în leziunile demielinizante din SM. Interferonul gama și factorul de necroză tumorală alfa favorizează pătrunderea oxidului nitric în microglie, osteocite și macrofage. Anticorpii, oxidul nitric și factorul de necroză tumorală alfa distrug mielina și activează macrofagele pentru a fagocita componentele mielinice. Celulele T activate și macrofagele mai produc o substanță numită *osteopontin,* care mobilizează mai multe celule T helper 1 în producția de citokine proinflamatoare de tipul interferon gama și 1L-12.

Osteopontinul suprimă activitatea citokinelor antiinflamatoare produse de celulele T helper 2. Astfel se produce un dezechilibru între activitatea inflamatorie și distructivă a celulelor T helper 1 și cea antiinflamatorie și reglatoare a celulelor T helper 2, în favoarea primelor. În felul acesta în sistemul nervos central apar zone întinse de demielinizare și leziuni oligodendrogliale.

În timpul inflamației din sistemul nervos al bolnavilor cu SM, limfocitele T, microgliile și macrofagele pun în libertate cantități mari de glutamat, care activează receptorii alfa-amino-3hidroxi-5metil-4 isoxazolepropionic acid, mediind (crescând) toxicitatea indusă de neurotransmițătorii excitatori tip glutamat. Leziunile mediate de glutamat, prin intermediul receptorilor alfa-amino-3hidroxi-4metil-4isoxazolepropionic acid se produc printr-un influx ridicat de calciu intracelular, cu leziuni necrotice ale oligodendrogliei și a axonilor. Există substanțe blocante a receptorilor alfa-amino-3hidroxi-4metil-4isoxazolepropionic acid, care pot proteja celulele oligodendrogliale și axonii față de neurotransmițătorii excitatori tip glutamat, dar nu pot bloca răspunsul imun față de antigenele mielinice. În concluzie, putem spune că reacțiile inflamator-autoimune distrug mielina prin acțiunea directă a macrofagelor, dar și prin intermediul autoanticorpilor, citochinelor și complementului.

După cum am mai afirmat, cauza SM este necunoscută, dar se crede că implică trei factori: vulnerabilitatea genetică (moștenire de prea multe gene susceptibile și prea puține gene de protecție), vreo formă de expunere la unul sau mai mulți agenți patogeni din mediu și dezvoltarea răspunsului imunologic patogen direcționat împotriva sistemului nervos central (SNC).

Până în ultimul deceniu nu a existat tratament pentru SM. Din 1993, cinci terapii de modificare a bolii (DMT) au fost aprobate. Patru sunt imunomodulatoare, iar unul este imunosupresiv. Toate terapiile de modificare produc efecte multiple asupra sistemului imunitar, care ar trebui să amelioreze SM. În etiopatogenia SM există cinci caracteristici: 1. natura fundamentală a procesului distinctiv se poate schimba în timp; 2. Implicarea axonului și a neuronilor este o trăsătură centrală; 3. Cea mai mare parte a activității bolii este inaparentă (subclinică); 4. Există anomalii microscopice extinse în țesutul creierului cu aparență normală; 5. SM este eterogenă (de natură diferită sau evoluție diferită).

Deși vulnerabilitatea genetică este probabil cea mai importantă pentru dezvoltarea SM, nu este suficientă, în absența altori factori. Cu un tărâm recunoscut scăzut și zone geografice cu risc ridicat de boală, factorii de mediu joacă în mod clar un rol. Expunerea la viruși și bacterii obișnuiți, destul de timpuriu în viață, într-un mod care nu este încă înțeles pregătește scena pentru SM. Infecțiile, probabil acționează ca agenți de boală, deși infecția continuă activă neurală sau extraneurală nu a fost eliminată ca factor de boală, la anumiți pacienți. Se crede, deși nu s-a dovedit, că reactivitatea agentului infecțios la componenta mielină inițiază SM, la indivizi vulnerabili

genetic. Două tipuri de mecanisme pot fi implicate: unul intermolecular și unul intramolecular, în dezvoltarea atacului imun (VANDERLUGT C. L. și colab., 2002). Acest lucru extinde atacul imun și intensifică și perpetuează boala autoimună la un anumit organ. TUOHY V. K. și colab., (1997) numește această extindere *răspândirea epitopă* și aceasta are loc la modelele animale de SM, iar datele preliminare indică faptul că este deasemenea un factor etiopatogenic în SM.

Răspândirea epitopă îndreptățește începerea tratamentului efectiv al SM cât mai devreme posibil (ideal la primul atac), pentru a minimaliza expansiunea și repetarea procesului distructiv. Astfel, terapia incipientă trebuie să fie cu un spectru larg de imunosuprimare, urmată de terapie de menținere. Proba ce susține că procesul timpuriu al bolii este critic, vine din studiul de istorie naturală al primului atac. La pacienții cu sindrom clinic izolat, numărul și volumul leziunilor creierului în T2 la RMN, sunt cele mai puternice corelări de dizabilitate la vârsta de 14 ani, urmate de dezvoltarea leziunii RMN în timpul primilor 5 ani de evoluție a bolii (BREX P. A. și colab., 2002).

Se crede că SM implică un proces de boală bifazică. Devreme, inflamația este proeminentă, corespunzând fazei de acutizare și reversie a SM. Mai târziu există tranziție spre o fază neurodegenerativă primară, care coerspunde SM progresivă, cu deficite ireversibile. Deși inflamația și neurodegenerarea sunt detectate în orice moment, un proces pare a fi dominant. Acest concept este compatibil cu studiile de istorie naturală a SM, deoarece majoritatea pacienților încep cu boala în faza acută, dar apoi trec la boala progresivă secundară. Prezența fazelor SM distincte cere terapia care este potrivită cu natura procesului bolii. În mod clasic, SM e considerată o boală care implică SNC în inflamație și demielinizare. Este clar din datele directe patologice și cele indirecte neuroimagistice că ea implică și distrugerea axonilor și neuronilor (CIFELLI A. și colab., 2002; KUHLMAN T. și colab., 2002). Atât densitatea, cât și volumul axonilor se reduc în SM, nu numai în placă, dar și în țesutul SNC cu aparență normală (TRAPP B. D. și colab., 1998; FERGUSON B. și colab., 1997). Analiza N-acetyl aspartat (NAA), un marcher axon/neuron, măsurat de RMN cu spectroscopie, indică faptul că întreg NAA al creierului este redus, chiar și în SM timpurie (GONEN O. și colab., 2002). Pierderea sau restrângerea axonilor e un contributor major la atrofia creierului și măduvei spinării. La pacienții cu SM, atrofia SNC este prezentă foarte devreme, chiar la primul atac clinic (CHARD D.T. și colab., 2002; DALTON C. M. și colab., 2002). Importanța distrugerii axonilor în SM nu poate fi exagerată, se crede însă că este substratul neuroanatomic de dizabilitate permanentă și de progresie a bolii. Distrugerea axonilor reflectă

fără îndoială factori multipli. Se disting cel puțin câteva din elementele imune și inflamatoare care afectează axonii, de cele care distrug mielina. Axonii sunt, ca și canalele ionice și neurofilamentare, ținta unui atac imun direct primar sau secundar. Anticorpii la componentele neurofilamentare, gangliozidele, glucoproteina din mielina oligodendrocitelor au fost legate de SM progresivă (GENAIN C.P. și colab., 2002; SILBER E. și colab., 2002; TAYYEBEN SADATIPOUR B. și colab., 1998). Alternativ, distrugerea ar putea reflecta efecte trecătoare secundare de la factorii inflamatorii sau toxici eliberați în mediul intern, prin celule intriseci (microglia, astroglia) sau extrinseci (limfocite, macrofage). Afectarea acută a axonilor, măsurată de expresia „protein precursor amyloid" se corelează cu infiltrarea de celule macrofage și CD8+T. În plus pierderea continuă de mielină face rău axonilor (întrerupe transportul axonilor cu stress metabolic crescut asupra neuronilor și axonilor) (HERNDON R. M., 2002). Legătura simbolică între mielină și axoni înseamnă că însăși demielinizarea este un mecanism de distrugere de axoni. Pierderea de mielină, deasemenea, afectează funcționarea canalelor de ioni pe suprafața golită a axonilor. Aceste schimburi pot restabili transmiterea nervoasă sau produce distrugerea axonilor (WAXMAN S. G., 2001).

Deoarece inserția de noi canale de sodiu permite transmiterea, apariția mai rapidă și intensificată de astfel de canale este un scop terapeutic dorit. În contrast, canalele de calciu – în mod normal exprimate doar la terminalul axonului presinaptic – poate de asemenea fi inserat în membrana demielinizată. Deoarece inserarea acestor canale duce la distrugerea axonilor (mediați de calpaine) se va dori a se împiedica refacerea lor. Manipularea canalelor ionice poate fi ținta terapeutică viitoare în SM.

Când mor neuronii, și axonii se pierd. Un studiu recent al unui material de autopsie a creierului a examinat talamusul, o regiune cu materie cenușie bogată în neuroni. Creierul cu SM a prezentat cu 30–35% mai puțin neuroni decât țesutul creierului normal (CIFELLI A. și colab., 2002). Măsurătorile RMN indică tulburări difuze ale materiei cenușii, chiar la pacienții cu SM timpurie. Semnificația deplină a implicării neuronilor în SM este neclară, dar ar putea juca rol în tulburările cognitive. Faptul că axonii și neuronii sunt distruși, cu corelări dovedite de dizabilitate clinică și progresie a bolii SM și posibile corelări cu pierderea cognitivă, indică importanța lor ca țintă terapeutică. Strategiile neuroprotectoare, factorii de creștere neurotrofică, terapiile imunomodulatoare, transplantul celulelor și chiar transferul de gene sunt abordări de viitor, pentru a face neuronii și axonii mai puțin vulnerabili la leziuni.

Prin definiție, pacienții cu SM recidivantă sunt stabili între atacurile bolii. Înainte se credea că SM a intrat în remisie clinică. Azi se știe că toți

pacienții cu SM trăiesc boala subclinic continuu, chiar și când nu au loc schimbări sau înrăutățiri în examenul neurologic al pacientului. Studii frecvente de RMN indică faptul că 80–90% din leziunile creierului sunt asociate cu recidive clinice sau schimbări detectabile la examinare (MILLER D. H. și colab., 1998). La indivizii cu SM netratată, leziunile din creier cresc cu 5–10% anual (MILLER D. H. și colab., 1998). Atrofierea accelerată a creierului este prezentă chiar timpuriu, la pacienții fără acutizări cu scor KURTZE stabil (KALKERS N. F. și colab., 2002). Este clar, că criteriile clinice subestimează activitatea bolii. Cu excepția SM benigne, studiile de istorie naturală arată că toți pacienții netratați dezvoltă infirmitate. Mai mult, SM benignă nu a fost niciodată definită și implică probabil cam 5–10% din pacienți (NOSEWORTHY J. H. și colab., 2000). Într-un studiu, jumătate din cei diagnosticați cu SM benignă la 10 ani de la debut, aveau infirmitate semnificativă după 20 ani de evoluție a bolii (HAWKINS S. A. și colab., 1999).

Observațiile clinice subestimează procesul adevărat de distrugere în SM. La fel fac și investigațiile RMN. Tehnicile convenționale RMN detectează leziunile hiperdense T2. Tehnicile noi neconvenționale pot detecta schimbările microscopice și fiziologice în țesuturile SNC cu aparență normală. În creierul pacienților cu SM, până la 70% din substanța albă cu aparență normală poate fi anormală. Urmărirea schimbărilor în țesutul cu aparență normală, poate fi un marcher important pentru severitatea bolii și răspunsul la terapie.

Într-o analiză recentă schimbările NAA anuale în întreg creierul au împărțit pacienții recidivanți în trei grupe. Cam 20% din pacienți aveau nivele NAA stabile, 55% prezentau o reducere moderată, 25% prezentau o reducere însemnată în aceste nivele (GONEN O. și colab., 2002). Aceștia din urmă, cu o distrugere mai mare de axoni au boala mai severă, un prognostic mai rău și vor dezvolta o infirmitate progresivă rapidă. Imagistica RMN prin transfer de magnetizație semnalează schimbări în moleculele fluide și fixe în diferite regiuni ale sistemului nervos central. RMN prin transfer de magnetizație permite măsurarea gravității leziunilor – cu cât e mai scăzut transferul de magnetizație cu atât e mai mare distrugerea țesutului.

Un concept final al SM este că boala e eterogenă (se exprimă diferit). Boala demonstrează clar variabilitatea clinică, bazată pe subtipuri clinice distincte și pe severitatea bolii. Există și eterogenitate genetică, bazată pe rasă, pe capacitatea de a produce mielină. Doar 70% din pacienți suferă remielinizarea plăcilor de SM. Factorii care împiedică remielinizarea la 30% din pacienți nu sunt cunoscuți, deși studiile sugerează că prezența precursorilor oligodendrocitelor, integritatea axonilor, exprimarea

moleculelor de pe suprafața axonilor sunt contributorii importanți (CHANG A. și colab., 2002; JOHN G. R. și colab., 2002; WOLSWIJK G. și colab., 2002; KORNEK B. și colab., 2001; LUCCINETTI C.F. și colab., 1999). Studiile lui LUCCINETTI C. F. (2000) sugerează eterogenitatea imunopatologică. Rezultatele tuturor studiilor arată patru imunopatologii distincte: tipul 1 cu frecvența de 19% are mecanism mediat macrofagic și în care este prezentă remielinizarea; tipul 2 cu frecvența de 53% mediat de anticorpi și complement cu prezența remielinizării; tipul 3 cu frecvența de 26% în care se găsește moartea apoptotică a oligodendrocitelor, care scad ca număr și în care nu se întâlnește remielinizarea și tipul 4 cu frecvența de 2% în care predomină degenerarea oligodendrocitelor în scădere vertiginoasă și în care nu se întâlnește remielinizarea. Tipul 3 se exprimă clinic cu boala Balo (demielinizare concentrică), iar tipul 4 este corelat cu forma clinică de SM primar progresivă.

Un nou studiu arată că *sync tin* – proteină produsă de un virus care a existat în materialul genetic uman pentru mai mulți ani – poate fi asociat cu distrugerea mielinei ce se produce în SM. Dr. Joseph Anthony Christopher Power (Universitatea Calgary, Alberta) și colegii au raportat descoperirile, în ediția din Octombrie 2004 a Nature Neuroscience. Investigatorii au examinat membrana creierului pentru un număr mic de persoane cu SM și au descoperit mai multă proteină *sync tin* în membrana celor cu SM, când au comparat membrana creierului altor persoane, cu alte boli neurologice sau persoane sănătoase. Deasemenea, ei au mai găsit *sync tin* în zone unde distrugerea mielinei se petrece activ.

S-a demonstrat că proteina *sync tin* induce producerea de oxidanți, molecule, care pot fi toxice pentru unele celule. Cercetătorii au descoperit că, adăugând proteina *sync tin* mostrelor de celule producătoare de mielină, duce la moartea acestor celule. În cazul unui cobai, injectarea unui virus producător de *sync tin* duce la distrugerea mileinei și deteriorarea funcției motorii.

Din cauza creșterii vizibile a oxidanților, cercetătorii au administrat acid feluric – un antioxidant –, celulelor producătoare de mielină, tratate cu *sync tin* și cobailor. Acest tratament a redus marcant moartea celulelor producătoare de mielină și a îmbunătățit anomaliile motoare ale cobailor tratați cu *sync tin*.

Într-un editorial însoțitor, Dr. Mark Mattson și Dennis Taub (National Institute on Aging, Baltimore) au descoperit că, deși acest studiu a găsit o asociere între *sync tin* și procesele inflamatorii apărute în SM, nu a stabilit un rol al acestei proteine în procesele bolii. Pentru a stabili o legătură, sunt

necesare alte studii, de exemplu, determinarea dacă blocarea proteinei *sync tin* îmbunătățește starea cobailor cu SM și celulele imunitare de la oameni reacționează la această proteină.

Cu toate acestea, dacă rezultatele interesante ale acestui studiu pot fi confirmate și aprofundate, se pot deschide noi căi de investigare în patologia fundamentală a SM și pot sugera piste pentru noi abordări ale tratamentului.

D. Encefalomielita alergică experimentală (EAE) a câinelui, model morfopatologic, clinic și imunochimic pentru SM

Pentru a găsi un model experimental cât mai apropiat de bolile demielinizante umane, cercetătorii au studiat posibilitatea producerii encefalitei alergice experimentale (EAE) pe diferite specii de animale. Astfel EAE a fost produsă la iepuri, cobai, șobolani albi, maimuță, etc., prin administrarea de emulsie de creier, la care s-a adăugat adjuvant FREUD, format din microbacterii omorâte și amestecate cu ulei de parafină

MISKOLCZY și colaboratorii (1962) dovedesc acțiunea adjuvantă a vaccinului antipertusis, care administrat înaintea amestecului encefalitogen măresc receptivitatea la EAE a animalelor de laborator. Cu această metodă KELEMEN (1968, 1970) reușește să provoace la cobai, în mod constant EAE. La iepuri declanșarea EAE a fost mai dificilă, la fel și la șobolanii albi, iar la șoareci boala nu s-a produs. De asemenea și alți cercetători din întreaga lume reușesc să producă EAE la diferite animale mici de laborator, dar aici îi amintesc doar pe cei din România: BECUS T., 1967, DONA VICTORIA, 1972, DUMA și colaboratorii 1966, FESZT, 1968, GÜNDISCH, 1966, LAZĂR, 1965, MAROS, 1961, PETRESCU, 1967, POPOVICIU, 1967, FLORICA VERDEȘ, 1970, ȘERBAN, 1970, WAITSUK, 1967, etc.

Majoritatea autorilor consideră că EAE realizată la animalele mici de laborator nu este identică cu encefalomielitele demielinizante umane, neputând fi folosite ca modele experimentale pentru studiul acestora. S-a ivit necesitatea găsirii unui animal de experiență mai apropiat omului, al cărui EAE să poată fi folosit ca model experimental pentru bolile demielinizante umane.

Aproape toate EAE a animalelor mici de laborator sunt din punct de vedere morfologic o encefalită acută hemoragică. Chiar dacă în ultimul timp s-au selecționat genetic o serie de sușe de cobai care ar face o EAE foarte asemănătoare SM din punct de vedere morfologic și al evoluției, noi credem că din punct de vedere imunologic aceasta nu poate fi comparată cu boala la om, întrucât bagajul imunologic al cobaiului și omului se deosebesc destul de mult. Or, tocmai studiile imuno-genetice sunt acelea, care în ultimul timp

au revoluționat teoriile privind etiologia și patogenia SM. În cercetări de mai mulți ani, MAROS și colaboratorii (1959, 1961, 1964, 1965, 1966, 1968) reușesc să demonstreze că EAE a câinelui este cea mai apropiată morfologic encefalomielitelor umane. Cercetări asupra EAE a câinelui s-au făcut puține în lume, amintind aici pe SCHERER, (1937), dar acestea n-au sesizat posibilitatea mare de asemănare din punct de vedere imunologic a acesteia cu SM a omului.

Folosind modelul lui MAROS, noi am încercat să demonstrăm că EAE a câinelui este asemănătoare SM, atât din punct de vedere morfoogic, dar mai ales imunologic și clinic. În acest subcapitol încercăm să demonstrăm acest lucru:

În cercetările noastre am folosit 36 de animale împărțite în 4 loturi. Lotul M a cuprins 6 animale folosite ca și martori. Lotul A a fost format din 10 animale, pe care după producerea EAE s-au studiat modificările clinice, imunochimice și histomorfologice ale EAE a câinelui. Lotul B a fost format din 10 animale, cărora după procerea EAE li s-a administrat *ACTH,* pentru a studia efectul acestui medicament asupra modificărilor clinice, imunochimice și histomorfologice ale EAE a câinelui. Lotul C a fost format din 10 animale, cărora după producerea EAE li s-a administrat *Imuran* (azathiopirină), pentru a observa efectul ecestui medicament asupra modificărilor clinice, imunochimice și histomorfologice ale EAE a câinelui.

Pentru producerea EAE la câine am folosit o suspensie cerebrală, preparată după rețeta profesorului dr. MAROS (1964). Substanța nervoasă bovină, în cantitate de 75 g a fost recoltată de la abator în condiții de sterilitate. Aceasta a fost titrurată în 150 g soluție fenolată 0,25%, suspensiei astfel obținute adăugându-i-se 225 g adjuvant Freud. Adjuvantul Freud l-am preparat din 215 ml ulei de parafină, la care am adăugat 4 mg bacili Koch umani omorâți prin autoclavare, la fiecare 1 ml de parafină. Astfel, în final, în suspensia noastră, bacilii Koch au fost în concentrație de 2 mg la 1 ml amestec encefalitogen. Suspensiei astfel obținute i-am adăugat și 10 ml tween. Amestecul encefalitogen se poate păstra bine în sticle de culoare închisă, la frigider, fără a-și pierde eficacitatea timp de 6 luni. Înainte de folosire, amestecul trebuie agitat și încălzit la temperatura corpilui animalului.

Bazându-ne pe datele publicate de MAROS (1964,1965), am reușit să mărim eficiența metodei de producere a EAE la câine, administrând doze mici de antigen în regiunea cefei.

Înainte de începerea administrării amestecului encefalitogen, de la toate animalele am recoltat sânge și LCR pentru determinări imunologice. Ținând cont de cele arătate de MISKOLCZY și colaboratorii (1960,1962), pentru mărirea susceptibilității alergice a animalelor am administrat

intraperitoneal la toate animalele 1 ml de vaccin diftero-tetano-pertusis. La trei zile de la vaccinare, am început să administrăm câte 1 ml suspensie encefalitogenă, injectarea făcându-se la interval de 5 zile în regiunea cefei și a spatelui, intracutan.

După apariția simptomelor clinice de boală, de la animalele bolnave și chiar de la cele neîmbolnăvite, am recoltat periodic sânge și LCR, pentru investigații dinamice imunologice.

De asemenea, animalele au fost supravegheate și examinate zilnic pentru descrierea tablourilor clinice a EAE la câine, apărute la animalele noastre.

Animalele din lotul A au fost sacrificate după îmbolnăvire, pentru studiul modificărilor histomorfologice în EAE la câine. Cele din lotul B și C au fost tratate după îmbolnăvire cu *ACTH* și respectiv cu *Imuran*, timp de 15 zile. ACTH-ul l-am administrat intramuscular, în doză de 5 u.i. pe Kg.corp/zi, iar Imuranul l-am administrat per os în doză de 5 mg. pe Kg.corp/zi. La încheierea tratamentului am sacrificat și aceste animale pentru a studia efectul celor două medicamente asupra leziunilor histomorfologice din EAE la câine. De asemenea am studiat zilnic efectul ACTH-ului și Imuranului asupra simptomelor clinice ale EAE la animalele noastre.

Câinii au fost sacrificați în faza de agravare a bolii, respectiv după terminarea tratamentului, la animalele din lotul B și C prin injectarea intracardiacă de 10 ml formalină concentrată, sub narcoză. După sacrificare, am recoltat fragmente de țesut din diferite părți ale SNC, pe care le-am fixat în formalină 10%. Secțiunile la gheață au fost colorate pentru mielină după metoda LAZĂR (1955, 1960, 1966, 1967). Deasemenea am folosit colorația cu hematoxilină - eozină, colorația NISSL și impregnația argentinică.

1. Tabloul clinic al EAE la câine

Animalele noastre au reacționat foarte variat la amestecul encefalitogen. Astfel, șapte animale au făcut boala după 12 zile (două inoculări); patru animale după 14 zile (trei inoculări); trei animale după 21 de zile (cinci inoculări); nouă animale după 28–30 de zile (șase inoculări); iar șapte animale nu au prezentat simptome clinice de boală, nici după opt săptămâni de inoculări.

Cele mai frecvente simptome întâlnite au fost: deficitele motorii, constând în tetraplegie, hemiplegie, paraplegie, și diplegie. Au urmat, în ordinea frecvenței, tulburările de coordonare și de echilibru, însoțite de tremurături cu caracter intențional, toate acestea conturând tabloul clinic al unei ataxii de tip cerebelos. Au urmat apoi: tulburările de vedere (chiar cecitate), mioclonii localizate sau generalizate, convulsii tonico-clonice, contracturi în extensie a membrelor, uneori hipotonie generalizată și tulburări

vegetative, dintre care cel mai des întâlnite au fost tulburările de respirație și tulburările sfincteriene.

Animalele care nu au prezentat semne clinice obiective neurologice, aveau totuși unele modificări de comportament ca: irascibilitate, somnolență, apatie, inapetență și unele – agresivitate marcată.

Privind intensitatea simptomelor, am avut animale cu forme grave de boală, care au prezentat în general un debut brusc, animale cu forme medii de boală și forme fruste, la care debutul a fost lent insidios. Rezultă că în experimentul nostru, simptomele cele mai des întâlnite au fost: deficitul motor, ataxie, tulburările de vedere, și cele sfincteriene, simptome care se întâlnesc foarte frecvent și în SM (POPOVICIU, 1967, 1969, 1975); CÂMPEANU, 1974, ȘERBAN, 1980). La fel ca și în SM – și în EAE la câine, am observat că factorii meteorologici au o influență agravantă. Toate aceste constatări subliniază marea asemănare clinică dintre EAE la câine și SM.

Pornind de la teoria patogeniei imunoalergice a EAE, am căutat în lucrarea noastră să studiem efectul unor medicamente antialergice și imunosupresoare asupra simptomelor clinice a EAE la câine, administrând ACTH și Imuran după metodologia descrisă mai sus.

În urma administrării ACTH-ului, simptomele clinice a EAE s-au ameliorat evident, la majoritatea animalelor. De fapt, acest preparat se folosește cu rezultate bune și în clinica umană, pentru combaterea puseelor acute din SM.

După administrarea Imuranului, la animalele bolnave am constatat o ameliorare rapidă a bolii și chiar vindecare clinică, la mai bine de jumătate din animale. Rămâne ca și Imuranul să fie încercat cu mai mult curaj în tratarea SM, respectând un dozaj și o durată de tratament la care să nu apară unele efecte secundare întâlnite la animalele noastre de experiență (accentuarea procesului infecțios la nivelul plăgilor create la locul inoculării amestecului encefalitogen).

2. Modificările histomorfologice caracteristice EAE la câine

Studiind preparatele obținute de la cei 10 câini din lotul A, sacrificați după îmbolnăvire, am observat că principalele etape de dezvoltare ale modificărilor histo-morfologice în EAE la câine sunt: dilatarea spațiilor perivasculare; apariția infiltratelor hematogene perivasculare; perivasculita acută sau subacută; panvasculita; demielinizări perivasculare strict limitate; contopirea focarelor demielinizate perivasculare; apariția extravazatelor noi în interiorul sau în jurul focarului demielinizant deja format; edemul perifocal de-a lungul căruia procesul se propagă în sens centrifug; apariția edemului

difuz însoțit frecvent de extravazare, invazii hematogene, eventuale microhemoragii pe teritoriile interpuse focarelor demielinizante; formarea focarelor de demielinizare difuză. Aceste modificări histo-morfologice au fost găsite la toate nivelele SNC al animalelor bolnave de EAE. Chiar la animalele fară semne clinice evidente de boală, aceste modificări histopatologice s-au întâlnit în așa zisele „zone mute" ale SNC ca lobul frontal și temporal.

Din analiza preparatelor obținute de la câinii bolnavi de EAE și netratați, rezultă caracterul imunoalergic al procesului de encefalomielită. Focarele infiltrative perivasculare cu tendință de expansiune centrifugă, caracterul mixt hematomononuclear (foarte variabil), amintesc de leziunile întâlnite la om în formele incipiente ale SM.

Mare parte a leziunilor surprinse de noi corespund morfologic unei leucoencefalomielite subacute cu tendință la cronicizare, fără reacții evidente din partea nevrogliei. De fapt, aceasta este etapa evolutivă în care și la om ne putem aștepta la rezultate terapeutice în cazurile de SM. Dacă procesul trece în faza de constituire a plăcilor sclero-nevroglice, evident că orice tendință terapeutică este sortită la eșec.

De aceea, credem că tabloul morfologic realizat în experiențele de față poate fi socotit ca un model experimental pentru urmărirea efectelor drogurilor imunosupresive și antialergice, în stadiile incipiente ale SM.

Analiza microscopică a pieselor obținute de la animalele din lotul tratat cu ACTH și lotul tratat cu Imuran, evidențiază o acțiune antialergică și antiinflamatoare a ambelor preparate.

Astfel, în cazul terapiei cu ACTH, infiltratele celulare perivasculare apar rar, tecile de mielină sunt bine configurate, iar ariile de demielinizare constituie o raritate. La fel și pericarionii au aspect normal, fără nici cele mai discrete alterări; focarele microhemoragice se schițează foarte rar.

De asemenea și la animalele tratate cu Imuran lipsesc semnele de perivasculită, alterarea pericarionilor, și a tecilor de mielină. În comparație cu lotul tratat cu ACTH, efectele mielino-protectoare ale Imuranului apar mai evidente, deoarece la acest lot nu am observat nici cele mai discrete semne de dezintegrare a mielinei.

Rezultă așadar, că cele două substanțe testate influențează sensibil egal (imuranul ceva mai evident), procesul inflamator și demielinizarea perivasculară caracteristică EAE la câine.

3. Modificările imunochimice în EAE la câine

Baza biologică a cercetării noastre a constat din cei 30 de câini, împărțiți în trei loturi, cărora li s-a produs EAE. Martorii au fost aceiași 30 de câini, cărora li s-a prelevat sânge și LCR înainte de inocularea amestecului

encefalitogen, după apariția semnelor clinice de boală și după terminarea tratamentului cu Imuran și ACTH (la cele tratate). Animalelor care nu au făcut boala li s-a recoltat sânge și LCR periodic, pentru a observa și la ele prezența sau absența modificărilor imunologice.

Pentru studiul spectrului proteic al serului și LCR-ului recoltat de la animalele bolnave de EAE netratate și tratate am folosit electroforeza și imunoelectroforeza pe gel de agaroză. Acest studiu l-am făcut tot timpul comparativ, între serul și LCR-ul de la animalele sănătoase și cele bolnave, între serul și lichidul animalelor netratate și cele tratate.

Electroforeza comparativă dintre serul animalelor sănătoase și cele bolnave, evidențiază pe de o parte, creșterea fracțiunilor II și IV la animalele bolnave (ceea ce demonstrează un proces inflamator), și pe de altă parte creșterea fracțiunilor VI și VII, ceea ce demonstrază o sinteză de anticorpi).

Pe electroforezele serurilor de la animalele bolnave și tratate cu ACTH și Imuran, am observat o scădere a fracțiunilor II, IV, VI, VII (mai evidentă la animalele tratate cu Imuran), ceea ce denotă o influiență puternică a acestor medicamente (mai ales a Imuranului) asupra procesului inflamator imunologic.

Imunoelectroforeza serului obținut de la animalele bolnave, evidențiază o fracțiune prealbuminică netă, neîntâlnită în serul animalelor sănătoase. Această fracțiune prealbuminică este în concentrație mult mai mică, sau a dispărut total din serul animalelor bolnave și tratate cu ACTH, respectiv Imuran.

Pentru determinarea imunoglobulinei G din serul și lichidul animalelor am folosit imunodifuziunea radială simplă (pentru ser) și electroimunodifuziunea (pentru LCR).

Comparând diametrele individuale ale ringurilor de precipitare de la animalele bolnave de EAE și de la cele sănătoase, se observă că în serul celor bolnave concentrația imunoglobulinei G este direct proporțională cu gravitatea bolii.

O comportare interesantă am găsit-o la câinii tratați cu Imuran și ACTH, la care nivelul imunoglobulinei G serice scade în unele cazuri sub valori obținute la câinii sănătoși. Această scădere a imunoglobulinei G la câinii tratați mai ales cu Imuran, atrage atenția asupra pericolului unui tratament prelungit cu acest medicament, fără controlul acestei imunoglobuline.

Cu ajutorul electroimunodifuziunii am constatat în lichidul animalelor sănătoase cantități foarte mici sau necuantificabile de imunoglobulină G, spre deosebire de animalele bolnave de EAE al căror LCR conține cantități semnificativ crescute de imunoglobulină G. Aceste cantități de imunoglobulină G au scăzut semnificativ din lichidul animalelor, după tratament cu Imuran și ACTH.

Prezența complexelor imune circulante la animalele bolnave în ser și LCR, reflectă o reacție antigen-anticorp, deci prezența indirectă a anticorpilor antimielitici în serul și lichidul animalelor bolnave de EAE. Determinarea complexelor imune circulante s-a efectuat după metoda descrisă de HASKOVA și colaboratorii, modificată de ABRUDAN și colaboratorii (1980). Valoarea maximă exprimată în unități, pe care am găsit-o în serul câinilor sănătoși a fost de 50 u.i., cifră considerată ca normală. Valorile peste această cifră le-am considerat patologice. La câinii care au făcut EAE, valoarea complexelor imune este net superioară valorilor normale, la animalele cu forme grave de EAE complexele imune atingând cifra de 210 u.i. (MIHANCEA și colaboratorii, 1980).

Complexele imune determinate în serul animalelor tratate cu Imuran și ACTH au avut valori mai mici decât cele obținute în serul câinilor bolnavi de EAE și netratați, scăderea fiind mai evidentă la lotul tratat cu Imuran.

La puținele cazuri la care am putut doza complexele imune circulante în LCR, am observat că acestea sunt prezente în cantități mai mari în lichidul animalelor bolnave, decât la cele sănătoase, precum și scăderea acestor cantități în lichidul animalelor bolnave, după tratamentul cu Imuran și ACTH.

4. Comparații histopatologice între EAE a câinelui și SM

a. Studiind caracterul morfochimic al procesului de demielinizare din EAE la câine și SM, se constată că în ambele afecțiuni demielinizarea comportă în principal modificări fizice și chimice ale mielinei. Dezintegrarea fizică, urmată de cea chimică interesează toți componenții chimici ai tecii de mielină. În ambele afecțiuni, imaginea histochimică este dominată de compuși sudanofili, care dau o reacție pozitivă pentru esterii de colesterol și care rezultă din descommpunerea lipidelor mielinice. Procesul de demielinizare din ambele boli este inițiat de creșterea activității enzimelor proteolitice și de scăderea proteinei bazice din teaca de mielină.

b. Caracteristic pentru EAE, cât și pentru SM este demielinizarea de tip primar, în care cel puțin în primele faze, sunt afectate numai tecile de mielină. Totuși, integritatea prelungirilor cilindraxiale și a celulelor nu sunt absolute, în ambele boli.

c. Atât în EAE cât și în SM apar leziuni morfologice și histochimice ale oligodendrogliei, astrogliei și microgliei, unele diferențe privind intensitatea acestora și perioada când apar. (MIHANCEA – 1977)

d. Atât în EAE cât și în SM, cea mai caracteristică modificare vasculară este prezența infiltratelor perivasculare, cu celule mononucleare de tip limfo-plasmocitar în spațiile Virchow-Robin și parenchimul paravascular. În contextul modificărilor vasculare, atât în EAE cât și în SM s-au pus în evidență tulburări de permeabilitate a barierei hematocerebrale

e. În EAE la câine, leziunile morfopatologice sunt situate mai ales în substanța albă, mai puțin în cea cenușie a SNC, îndeosebi în vecinătatea LCR. În SM, leziunile în aparență sunt dispuse fără nici o ordine în substanța albă din întreg SNC, dar mai ales în apropierea LCR. Nu rareori se constată leziuni demielinizante și în substanța cenușie (MlHANCEA – 1977).

f. Privind structura leziunilor demielinizante și stadiul lor evolutiv în raport cu durata bolii și momentul observației anatomo-patologice, situația diferă de la EAE la SM în sensul că:

f1) în EAE leziunile demielinizante se dispun perivenos și sunt în general limitate la teritoriile infiltrate cu celule mononucleare și precipitate plasmatice. În SM focarele de demielinizare sunt izolate sau confluente, dispuse perivenos în formă de plăci;

f2) în EAE leziunile demielinizante se găsesc în aceeași etapă de dezintegrare mielinică, pe când în SM se remarcă stadii evolutive diferite în raport cu momentul observației și durata bolii;

f3) leziunile demielinizante din EAE nu prezintă caracterele de progresie periferică întâlnite la leziunile din SM.

5. Comparații imunopatologice între EAE a câinelui și SM

Într-un studiu din 1975, MACKAY, CORMEQIE și COATES, stabilesc șase termeni de comparație imunologică între EAE și SM, pe care i-am acceptat și noi, comparând EAE la câine cu SM.

a. Existența unui antigen cunoscut și caracterizat. Se știe că în EAE antigenul este cuprins în molecula de proteină bazală a mielinei, cu o structură cunoscută. În SM acest antigen încă nu este cunoscut, existând mai multe ipoteze cu privire la etiologia bolii (teoria imuno-genetică; autoimună).

b. Se pune apoi întrebarea dacă există în aceste boli un răspuns imun față de un antigen specific pentru SNC. În EAE, răspunsul este dirijat împotriva proteinei bazale a mielinei. În SM, nu s-au demonstrat încă anticorpi împotriva unui antigen neuronal sau glial, în schimb s-au evidențiat răspunsuri imun-umorale. Indirect prin creșterea titrului de imunoglobuline, s-a demonstrat existența anticorpilor umorali antimielinici (POPOVICIU – 1967; BECUS – 1967; SZABÓ – 1967).

c. Privind existența unui răspuns împotriva unui antigen neidentincat, putem spune că în EAE nu există (aici antigenul este cunoscut), pe când în SM există un asemenea răspuns, manifestându-se prin nivelul crescut de imunoglobulină G în plăcile scleroase și în LCR-ul bolnavilor de SM. Acestea sunt argumente pentru a susține existența unui răspuns imun la un antigen care poate fi extrinsec (viral) sau intrinsec (autoantigen).

d. Existența unui răspuns imunologic celular împotriva antigenului specific cerebral apropie mult EAE de SM. Acest răspuns imun celular a fost demonstrat atât în EAE cât și în SM cu ajutorul transformării limfoblastice și a toxicității limfocitelor animalelor bolnave de EAE, respectiv a bolnavilor de SM.

e. Studiind efectul imunosupresoarelor în EAE și SM, putem afirma că EAE este suprimată de aceste medicamente (MlHANCEA și MAROS – 1980). În SM ele suprimă puseele acute, boala putând reveni (POPOVICIU, 1979).

f. EAE poate fi suprimată prin vaccinări cu doze crescânde de proteină bazică. Și în SM s-au produs diferite vaccinuri (vezi folosirea copolimerului 1 și proteina bazală orală).

Problema care rămâne de rezolvat în continuare, este găsirea antigenului în SM, față de care apare răspunsul imun umoral și celular. Odată cu găsirea etiologiei SM – și credem că nu va trece mult până atunci – medicamentele pentru tratarea acestei boli nu vor întârzia să apară.

6. Comparații clinice între EAE a câinelui și SM

Din punct de vedere clinic, EAE la câine și SM se apropie foarte mult. Atât în EAE, cât și în SM sunt întâlnite simptomele: deficite motorii (tetraplegie, paraplegie, hemiplegie, monoplegie, diplegie), ataxia cerebeloasă, tulburări de vedere și tulburări sfincteriene. În ambele afecțiuni, factorii meteorologici au o influență negativă. Evoluția celor două boli diferă una de alta. Dacă în EAE simptomele dispar în urma tratamentului, fără să mai revină (dacă nu se administrează din nou amestec encefalitogen), în SM boala evoluează în pusee, vindecarea unui puseu neînsemnând vindecare definitivă.

7. Concluzii

Rezultatele obținute prin cercetările personale, rezultate care confirmă sau infirmă unele date din literatură, aduc și date noi în ceea ce privește modificările histomorfologice din EAE la câine și posibilitățile de influențare a lor prin unele medicamente. Rezultatele obținute în cercetările efectuate pe cel mai la îndemână model experimental, mult asemănător SM umane, permit să tragem următoarele concluzii:

a. Modelul nostru experimental nu este costisitor și se află la îndemâna tuturor cercetătorilor, care doresc să studieze problematica bolilor demielinizante.

ă. Din cele 30 animale cărora li s-a administrat amestec encefalitogen, șapte (25,5%) au făcut o formă clinică de boală frustă, la șase animale (20%) s-a manifestat o simptomatologie clinică de formă medie de boală, iar zece animale (55,4%) au prezentat o formă gravă de EAE. Șapte animale (25,5%) nu au prezentat simptome clinice obiective de EAE.

b. Perioada care a trecut de la începerea inoculărilor cu amestec encefalitogen, până la apariția primelor simptome clinice de boală, a variat de la douăsprezece zile (șapte animale adică 25,5%), patrusprezece zile (patru animale, 15,5%); douăzeci și una zile (trei animale, 10%), până la douăzeci și opt zile (nouă animale, 50%).

c. Formele clinice grave de EAE în general au apărut numai după două sau trei inoculări, pe când formele ușoare, după cinci sau șase inoculări de amestec encefalitogen.

d. Cele mai frecvente simptome întâlnite la animalele bolnave de EAE au fost: deficitele motorii (tetraplegie, paraplegie, monoplegie), tulburări de coordonare și de echilibru, tulburări de vedere, mișcări involuntare de tipul miocloniilor și tremurăturilor, contractură musculară și tulburări vegetative. Se evidențiază că majoritatea acestor simptome se întâlnesc și la om, în SM.

e. Atât debutul cât și evoluția simptomelor clinice ale EAE la câine au fost influențate în sens negativ de către fronturile meteorologice. Umezeala, schimbările bruște de temperatură (mai ales căldura) și infecțiile, se știe că influențează negativ și evoluția SM la om.

f. ACTH-ul, la fel ca în SM, are influență favorabilă asupra simptomatologiei clinice și evoluției EAE la câine, de unde se poate concluziona fondul alergic al ambelor boli.

g. Imuranul oferă o bună protecție în EAE la câine, ameliorând-o, unerori până la dispariția simptomelor clinice de boală. Subliniem că în timpul tratamentului cu Imuran am constatat accentuarea procesului infecțios la nivelul plăgilor create la locul inoculării amestecului encefalitogen. Acestea s-au suprainfectat mai mult ca la animalele netratate cu acest medicament. Prin urmare, Imuranul trebuie administrat în cure scurte și combinat cu medicamente stimulatoare ale hematopoezei. Rămâne ca Imuranul să fie încercat mai mult în tratarea SM, respectând un dozaj și o durată de tratament la care să nu apară efectele secundare menționate mai sus.

h. Alterările morfologice din SNC al animalelor bolnave, poartă amprenta răspunsului imunoalergic, desfășurându-se pe un fond vascular compromis, la care se asociază reacțiile secundare de natură inflamatorie și demielinizantă.

i. Substanțele cu efect antialergic (ACTH) și imunosupresor (Imuranul), acționează spectacular asupra tabloului morfologic al EAE, influențând calitativ și cantitativ substratul lezional al procesului patologic. Efectele se traduc prin suprimarea aproape integrală a reacțiilor vasculare și a procesului inflamator asociat, prin protejarea structurilor mielinice și înlăturarea demielinizării perivasculare, fenomen constant în EAE netratată.

î. Privind modificările imunochimice întâlnite în EAE la câine, putem spune că separarea electroforetică a proteinelor serice de la câinii bolnavi

de EAE ar putea constitui o metodă de monitorizare a diagnosticului și a eficienței tratamentului în timp, desigur dacă aceleași modificări se pot transpune la om.

j. Imunoelectroforeza LCR evidențiază net existența arcurilor de precipitare în zonele VI și Vll, care sunt absente la animalele sănătoase sau diminuate (zona VII) la animalele tratate cu Imuran și ACTH.

k. Imunoelectroforeza comparativă a serurilor prelevate de la câinii sănătoși, bolnavi tratați și netratați, prezintă două aspecte care merită reținute: creșterea fracțiunilor prealbuminice în cazul animalelor bolnave și netratate, comparativ cu aspectul proteic al serului câinilor tratați, la care prealbumina prezintă o concentrație semnificativ mai mică. Concomitent, se observă scăderea albuminei totale la animalele bolnave comparativ cu animalele sănătoase.

l. Imunoelectroforeza comparativă din LCR și serul aceluiași animal bolnav de EAE, relevă prezența majorității antigenilor serici și în LCR, cu excepția fracțiunii prealbuminice, lucru de altfel demonstrat și prin electroimunodifuziunea practicată cu lichidul concentrat de cinci ori, de la animalele bolnave.

m. Prezența în LCR a fracțiunii prealbuminice, cu diminuarea ei în ser după tratamentul cu ACTH, ar putea avea implicații în aprecierea eficienței acestui tratament. Relevarea acestei observații ar putea duce la concluzia necesității urmăririi acestei fracțiuni în lichidul concentrat, pe timpul tratamentului.

n. Electroimunodifuziunea reprezintă un mijloc de investigație, care alături de celelalte investigații, dă posibilitatea monitorizării eficienței tratamentului în EAE la câine, cu aplicații în patogenia umană, precum și prognostic asupra evoluției clinice a bolii.

o. Determinarea imunoglobulinei G în LCR (cu ajutorul electro-imunodifuziunii) și în serul (cu ajutorul imunodifuziunii radiale) animalelor bolnave de EAE, ne-a evidențiat creșterea semnificativă a acestei imunoglobuline, atât în LCR cât și în ser, ceea ce demonstrează natura imunoalergică a acestei boli.

p. Aceeași determinare a imunoglobulinei G în LCR și în serul animalelor bolnave de EAE, după ce au fost tratate cu ACTH, respectiv cu Imuran, relevă că aceste două medicamente scad nivelul imunoglobulinei atât în ser cât și în LCR. Scăderi mai semnificative au apărut la lotul tratat cu Imuran.

q. Importanța determinării imunoglobulinei G în serul câinilor bolnavi de EAE netratați și tratați, rezultă în faptul că oferă posibilitatea urmăririi tratamentului și întreruperii lui atunci când concentrația imunoglobulinei G scade sub valori critice.

r. Determinarea complexelor imune aduce un nou mijloc de investigație, atât în patologia experimentală, cât și în cea clinică umană. Prezența complexelor imune atestă indirect prezența anticorpilor antimielinici în serul și lichidul animalelor bolnave de EAE. Semnificația prezenței anticorpilor antimielinici este foarte bine cunoscută, dar evidențierea lor în serul și lichidul animalelor bolnave necesită o tehnică foarte laborioasă de imunofluorescență, care nu este disponibilă la nivelul tuturor unităților sanitare din țară.

s. La animalele care au făcut EAE, valoarea complexelor imune în ser este net superioară valorii normale (50 u.i.), la animalele cu forme grave de EAE valorile complexelor imune atingând cifra de 210 u.

ș. La puținele cazuri la care am putut practica determinarea complexelor imune în LCR, în timpul bolii, se demonstrează prezența lor în LCR-ul animalelor bolnave de EAE, dar certitudinea o vom putea avea numai repetând investigațiile, după unele modificări pe care considerăm că trebuie să le aducem la recoltarea LCR.

t. Complexele imune determinate în serul și lichidul animalelor tratate cu Imuran și ACTH au avut valori mai mici decât cele obținute de la câinii bolnavi de EAE și netratați. Desigur, o scădere mai mare a complexelor imune s-ar fi putut obține dacă determinarea lor s-ar fi făcut pe un interval de timp mai lung.

ț. În patologia umană, determinarea complexelor imune ar putea avea importanță deosebită în urmărirea dinamică a bolnavilor cu SM. Menținerea unor nivele ridicate în timp, ar putea fi un indiciu de evoluție nefavorabilă.

u. Studiind formele clinice de EAE obținute la animalele noastre și nivelul imunoglobulinei G, precum și al complexelor imune circulante, în ser și LCR, observăm că între manifestările clinice și cele imunochimice există o corelație directă. Formele grave de EAE au avut semnificativ niveluri ridicate de imunoglobulină G și complexe imune, iar formele mai ușoare au prezentat niveluri mai scăzute ale imunoglobulinei G și a complexelor imune. Animalele cărora li s-a injectat amestec encefalitogen, dar n-au făcut boala clinic, nu au avut modificări serice și lichidiene ale imunoglobulinei G și complexelor imune circulante.

v. Corelația direct proporțională este prezentă și între modificările histomorfologice întâlnite la animalele cu EAE netratate și nivelurile serice și lichidiene ale imunoglobulinei Q și complexelor imune circulante.

w. Faptul că imunoglobulina G și complexele imune au scăzut după tratament cu Imuran, atestă că acest medicament are o eficiență bună în bolile neurologice alergice experimentale și trebuie încercat cu mai mult curaj și în tratarea afecțiunilor neurologice umane cu patogenie autoimună.

x. Cu ajutorul acestui model experimental am realizat un tablou clinic morfopatologic și imunochimic asemănător fazelor incipiente ale SM la om, remarcând o concordanță aproape perfectă între cele trei aspecte studiate.

y. Modelul intuit și aplicat de MAROS și colab. (1964, 1965, 1966, 1967, 1968, 1978) este un instrument indispensabil în investigarea experimentală a problematicii largi a encefalomielitei alergice la câine, afecțiune cu fond imunoalergic mult asemănătoare clinic, morfologic și imunochimic cu SM la om.

z. Boala experimentală provocată pe această cale la o specie (câine) accesibilă și cu parametri biologici apropiați de cei ai omului, prezintă o simptomatologie clinică, morfologică și imunochimică bine conturată, ușor interpretabilă și măsurabilă prin mijloacele de care dispunem. Modelul promovează dezideratul ca boala să fie reproductibilă în proporția cifrei reprezentative, condiție esențială a tuturor modelelor experimentale de valoare științifică.

E. Interacțiuni etiopatogenetice, anatomopatologice, neurofiziologice, clinice și terapeutice în SM

Demielinizarea axonilor este leziunea anatomopatologică specifică în SM. Procesul de demielinizare a fost studiat în diferite etape a bolii mai ales pe modele experimentale.

La bolnavii cu SM s-a constatat de multe ori că manifestările clinice ale bolii nu corespund de multe ori cu leziunile decelate cu ajutorul mijloacelor moderne de investigare (rezonanță magnetică nucleară) sau chiar cu leziunile demielinizante găsite la examenul anatomo-patologic al sistemului nervos central.

CESARO și DEGOS (1991) descriu unele particularități anatomopatologice și neurofiziologice ale zonei atinse de boală din sistemul nervos central. Aceste particularități sunt răspunzătoare de unele manifestări ale bolii ca: formele clinice benigne, deși plăcile se pun în evidență doar în SNC sau forme clinice severe fără prea mari leziuni anatomo-patologice etc.

Aceste particularități ar justifica unele tentative terapeutice ce vizează numai restabilirea conducerii nervoase fără ca aceste tratamente să acționeze direct asupra demielinizării.

Prezența unor simptome în SM poate fi explicată foarte simplu din punct de vedere fiziopatologic: o demielinizare antrenează în zona atinsă o oprire a fluxului nervos la acel nivel. Odată perioada aceasta trecută, la acel nivel, trecerea impulsului nervos poate rămâne definitiv afectată, sau alteori conducerea nervoasă se poate restabili, întrucât leziunea a afectat teaca de

mielină, cruțând fibrele nervoase (desociație mielino-axonală). Această disociere ar putea explica multe simptome bizare, sau dispariția rapidă a altor simptome clasice în SM. Merită să fie totuși discutate: cum se explică descoperirea unor SM numai prin autopsii făcute sistematic la subiecți fără antecedente neurologice. Deasemenea, ne punem întrebarea cum unele leziuni (plăci) puse în evidență de R.M.N., potențiale evocate sau alte teste rămân toată viața mute fără să dea simptone clinice? Este foarte dificil să explicăm marile variații ale puseelor de SM, unele durând doar câteva ore, iar altele câteva luni. Răspunsul la toate aceste întrebări este foarte important pentru diagnosticarea bolii și pentru stabilirea unui tratament.

O explicație s-ar putea da prin apariția demielinizării în așa numitele zone mute, din punct de vedere clinic, situate în sistemul nervos central. Această ipoteză explică totul. Este posibil ca aceste leziuni mute să aibă totuși unele manifestări neuropsihologice minore mai ales la cazurile recente de SM și doar din lipsa unor tehnici clinice fine – acestea să nu fie evidențiate.

S-a putut demostra că anumite leziuni fără expresie clinică permanentă sunt situate în zone funcționale ale SNC. Aceste leziuni lasă să apară simptome clinice numai în anumite ocazii repetitive cum ar fi de exemplu creșterea temperaturii interne a bolnavilor.

Simptomele de durată scurtă nu pot fi decât expresia clinică a unor plăci preexistente. Se deduce persistența conducerii nervoase în sânul unor fibre demielinizate ale SNC în cursul SM. Aceasta se explică prin disocierea mielino-axonală caracteristică pentru SM. În majoritatea cazurilor, distrugerea mielinei lasă intacte fibrele nervoase, ceea ce permite ca în anumite condiții, conducerea impulsului nervos să fie asigurată de aceste fibre demielinizate.

Pentru a da răspuns la aceste multiple întrebări s-au studiat pe modele de encefalomielită alergică experimentală, fenomenele inițiale ale formării unor zone de demielinizare. Pe aceste modele experimentale, folosind RMN s-a pus în evidență structura barierei hemato-encefalice foarte precoce, această structură precedând cu mult timp apariția demielinizării. Atfel, se pot observa la animalele cu EAE hipersemnale în T2 semănând cu cele ale bolii umane, chiar atunci când demielinizarea anatomică nu este încă instalată. Deci, ruptura barierei hemato-encefalice, care antrenează o extravazare de apă sesizată prin RMN și celule imunocompetente, precede apariția demielinizării.

Anumite structuri nervoase, ca retina, nu posedă mielină. În cazurile de SM cu nevrită optică au fost observate la fundul de ochi extravazări, fără să intervină leziuni de demielinizare, în timp ce sunt prezente semne deficitare sub formă de scădere a acuității vizuale.

Consecința extravazării de celule imunocompetente este, după un mecanism pe care nu-l cunoaștem nici azi foarte bine, crearea de plaje de distrugere a mielinei, care debutează printr-o lărgire a nodurilor lui RANVIER, urmată de o fragmentare și o topire a mielinei, urmată de o distrugere a oligodendrocitelor: celule care generază mielina. Urmează intervenția astrocitelor care duc la fenomenele de scleroză. În centrul regiunii sclerozate (demielinizate) este prezentă o venulă din care s-a produs extravazarea.

Leziunile situate de obicei în apropierea ventriculilor, pot să extravazeze concentric, cu aspect de demielinizare recentă și scleroasă în centru. În unele cazuri leziunea poate antrena distrugerea totală a axonului, cu moartea nervului, fenomen întâlnit mai ales pe căile lungi, unde axonul este lezat la mai multe nivele.

Din punct de vedere fiziologic, în timpul demielinizării se pot antrena trei fenomene neuro-fizio-patologice: blocul de conducere sau întreruperea influxului nervos, conducerea continuă și așa numitele efapse.

Blocul de conducere poate surveni atunci când mielina nu este total distrusă și observăm doar o lărgire a porțiunilor dintre nodulii RANVIER. În acest bloc de conducere intervine în primul rând diminuarea rezistenței electrice membranoase, legată de distrugerea izolantului electric, adică a mielinei. Pe de altă parte, în acest fenomen intervin variabilități de calibru ale segmentului fibrei demielinizate din cauza edemului.

Se cunoaște din fizică, că într-un segment conductor (axonul) strâmtat, biocurentul (impulsul nervos) va fi transmis mai greu spre un segment axonal dilatat. Aceasta se datorează diminuării impedanței electrice a segmentului dilatat în raport cu segmentul mai îngustat.

În experiențe multiple s-a constatat că în mai multe fibre demielinizate, locul de conducere este permanent, explicîndu-se astfel apariția semnelor clinice deficitare permanente. Episodic, pe anumite părți ale fibrelor demielinizate s-a observat că acestea asigură totuși o conducere nervoasă continuă cu toată leziunea.

Conducerea continuă este aportul conducerii săltătoare a fibrelor nervoase mielinizate. În aceste fibre demielinizate axonul este acela care, în mod continuu folosește membrana lui pentru a genera curenți transmembranari.

Pe fibrele recent demielinizate, canalele ionilor de sodiu și de potasiu au distribuție deosebită de aceea a fibrelor nelezate. Pe cele nelezate (normale), canalele de sodiu sunt concentrate în regiunea nodală, în timp ce canalele de potasiu sunt ascunse sub teaca de mielină.

Funcționarea electrofiziologică a unor fibre normale este controlată de teaca de mielină și de către astrocite, care emit prelungiri în apropierea

nodulilor RANVIER. Astrocitele sunt capabile să regleze mediul ionic al nodulilor RANVIER.

În timpul demielinizării, aceste structuri nu mai exercită controlul lor. Se observă o redistribuire a canalelor de sodiu de-a lungul fibrei, cu apariția unei conduceri continue. Restaurarea stocurilor ionice intra- și extra celular, asigurată de pompa de sodiu va trebui să se facă pe toată lungimea fibrei, în timp ce pe o fibră sănătoasă ea tebuie să se facă numai la nivelul nodulilor RANVIER. Această conducere continuă este lentă (1 m/sec. față de 60 m/sec. la fibra nervoasă), puțin sigură și consumatoare de mare energie.

Se observă astfel în fenomenul de conducere continuă o distorsiune a mesajelor, pentru că ele sunt vehiculate cu viteze diferite pe un ansamblu de fibre care aveau înainte o conducere omogenă. Distorsiunea transmisiei de mesaje ar putea explica anumite semne neurologice paradoxale, paroxistice sau tranzitorii.

Fibrele demielinizate sunt foarte sensibile la modificările mediului local. S-au observat locuri de conducere puternice, induse de creșterea temperaturii cu câteva zecimi de grad, în timp ce pe o fibră normală – rezultatul unei creșteri termice pînă la 41°C nu este decât o accelerare a conducerii. Aceasta se explică prin accelerarea fenomenelor moleculare induse de creșterea temperaturii. În cazul unei fibre normale, conducerea se face mai repede, iar în cazul unei fibre demielinizate, cantitatea de curent ce trece prin membrană este mai slabă și devine insuficientă pentru a genera un potențial de acțiune.

Această conducere continuă este influențată de mediul ionic demonstrându-se că prezența cationilor extracelulari în exces face să crească polarizarea membranară și diminuează conducerea. Poate fi astfel antrenat un bloc de conducere pe o fibră demielinizată prin creșterea PH-ului, creșterea potasiului sau prin creșterea calciului extracelular.

Deasemenea, o fibră demienilizată, dacă este stimulată la frecvență înaltă, se observă o întrerupere a fluxului nervos numită „bloc de înaltă frecvență". Acest fenomen este legat de incapacitatea în care se găsește această fibră de a emite mesaje cu frecvențe ridicate din cauza deteriorării mișcărilor ionice pe care le poate asigura și posibil – a cererii crescute de energie.

Probabil că există un mare număr de factori, unii necunoscuți încă, care pot să influențeze această conducere nervoasă continuă a fibrelor demielinizate. Aceasta ar putea explica varietatea circumstanțelor în care se poate declanșa un puseu acut în SM.

Efapsa se datorește pierderii izolantului electric al fibrelor nervoase demielinizate. Mielina separă în mod normal fibrele mielinizate – unele de

altele – și permite trecerea impulsului nervos de pe una pe alta. Funcționarea unei efapse este asemănătoare cu aceea a sinapselor electrice și în practică, excitarea unei singure fibre participantă la un ansamblu de efapse poate antrena excitarea în bloc a unui întreg fascicol nervos.

Prin aceste fenomene poate fi explicată întreaga simptomalogie clinică a SM în corelație cu leziunile caracterstice. Deficitele neurologice durabile survin atunci când există un bloc de conducere în mod natural, adică, atunci când există o pierdere de axoni – sau se pot datora în anumite cazuri distorsiunii mesajului transmis prin fibre demielinizate, ce funcționează cu viteze diferite.

Fenomenele deficitare tranzitorii foarte frecvente în SM mai ales în timpul unui efort susținut (scăderea acuității vizuale după o lectură îndelungată sau după fixarea îndelungată a unei ținte vizuale) sunt explicate prin aceste fenomene. Bolnavii cu SM sunt foarte sensibili la căldură – lucru demonstrat și prin testul băii calde descris la capitolul cu simptomatologia bolii.

Starea multor pacienți se agravează în timpul perioadelor de căldură, în timpul febrei. Se cunosc în clinică cazuri de paraplegie tranzitorie sau cecitate tranzitorie la bolnavii cu SM, după expunere la soare. Deasemenea am observat deficitele neurologice acute, provocate de efortul fizic cu hipertermie. Se cunoaște de asemenea, că perioadele postprandiale sunt însoțite la bolnavii cu SM de o diminuare a performanțelor neurologice, aceasta datorându-se acidozei și parțial hipertermii din această perioadă postprandială.

A fost descris de către MIRCEA T. (1978) un bolnav cu SM care în timpul nopții avea o ameliorare a deficitului motor la membrele inferioare. Cazul poate fi explicat prin aceste fenomene, posibil prin scăderea temperaturii corpului ori a mediului ambiant sau prin îndepărtarea în timpul nopții a unor fenomene locale de la nivelul leziunii medulare care în timpul zilei creșteau deficitul motor.

Fenomene ca senzație de descărcare electrică în corp în timpul flectării gâtului (semnul lui LHERMITTE), parestezii, semne motorii paroxistice ce seamănă cu miochimiile sau miocloniile sunt destul de frecvente în SM. Mulți pacienți se plâng de numeroase simptome subiective, în special senzitive, chiar dacă examenul clinic nu obiectivizează decât minore anomalii. Aceste simptome subiective se pot explica cu ajutorul efapselor. Invadarea unui întreg fascicul nervos cu ocazia stimulării unei fibre unice este fără îndoială cauza acestor fenomene numite „pozitive“ de către CESARO și colaboratorii.

Toate aceste constatări prezintă interes pentru diagnostic, dar ele permit să se explice posibilitatea unui deficit fiziologic extrem de tranzitoriu, chiar mai puțin de 24 de ore (care nu constituie un puseu acut a cărui durată este prin definiție mai mare de 24 de ore), sau repetarea unor pusee identice, care nu au semnificația unei evoluții a leziunilor anatomice.

În puseele care ating un nou teritoriu neurologic s-a găsit în lichidul cefalo-rahidian proteină bazică encefalitogenă, ceea ce dovedește o distrugere a mielinei. Puseele sau agravările care reproduc o simptomatologie veche la același bolnav nu sunt însoțite de creșterea proteinei bazice în LCR. Se poate deci spune că în SM pot exista două feluri de pusee: unul datorat atingerii de noi teritorii a sistemului nervos central și altul care nu este legat de o demielinizare, ci de fenomenele așa zise „pozitive". Acest lucru are o mare importanță din punct de vedere terapeutic.

Am discutat până în prezent de bloc de conducere în fibrele demielinizate. În ultimul timp se discută tot mai mult de includerea fenomenelor de bloc de conducere în fibrele fără demielinizare anatomică. Prin urmare, sunt pacienți la care sunt blocuri de conducere acute în absența demielinizării anatomice, lucru sugerat de observații experimentale dar și de cazuri cu simptomatologie tranzitorie și unde RMN n-a pus în evidență în sistemul nervos central nici un semn de leziune.

Se cunoaște de existența unor factori blocanți circulanți, universali, care sunt posibil imunoglobuline, necesitând intervenția complementului. Acești factori pot fi extrași din serul bolnavilor cu SM și pot antrena blocuri de conducere pe preparate in vitro din măduva spinării perfuzată. Acești factori blocanți sunt prezenți în concentrații mai mari la bolnavii cu SM, decât la bolnavii cu alte boli neurologice, cum ar fi poliradiculonevritele, scleroza laterală amitrofică etc.

Mai recent s-a arătat că pot fi creați experimental factori blocanți celulari, imunizând limfocitele împotriva mielinei. Astfel, se poate bloca conducerea în nervul optic perfuzat in vitro cu ajutorul culturii de limfocite T – extrase de la animale singemice (identice genetic), imunizate împotriva mielinei nervului optic.

Pentru a fi patogene și a antrena un bloc de conducție, aceste limfocite trebuie deci să recunoască, pe deoparte determinanții antigenici ai mielinei, în special proteinele bazice și pe de altă parte constituentele complexului major de histocompatibilitate, întrucât nu sunt patogene decât pe animalele singenice.

Celule ale sistemului nervos central, fie celule imunocompetente, fie celule gliale sunt capabile să exprime antigeni ai complexului de histo-compatibilitate și sunt deci receptibile a fi ținta unui atac imunitar celular ce

ar antrena eventual un bloc de conducere, în absența unei demielinizări anatomice.

Trebuie semnalat totuși că atunci când se încearcă corelarea imaginilor patologice văzute în imaginile de rezonanță magnetică cu leziuni anatomice în cazul unei SM antefinem, ce a făcut obiectul unei autopsii, ansamblul plăcilor anatomic vizibile se traduce printr-un hipersemnal în T2, dacă unele dintre aceste semnale nu corespund decât unor zone de edem, fără de demielinizare anatomică. Ipoteza blocului de conducere acut ar putea deci explica în anumite cazuri simptome tranzitorii fără distrugere anatomică a mielinei.

Putem spune că posibilitatea conducerii continue face teoretic posibil un tratament simptomatic al bolii, vizând restabilirea funcționării nervoase, fără a trata boala însăși, acolo unde nu este vorba de un puseu acut.

Se caută în prezent molecule capabile să amelioreze conducerea nervoasă și cu unele din ele s-au obținut câteva rezultate clinice încurajatoare. Dintre acestea amintim 4-amino-piridina și ubaina. 4-amina-piridina inhibă fluxul de potasiu și face mai sigură conducerea continuă, în timp ce ubaina inhibă pompa de sodiu și depolarizează parțial neuronii. Aceste substanțe au unele incoveniente și anume, efecte patogene asupra fibrelor nervoase sănătoase și asupra miocardului, astfel că ele nu sunt încă folosite în clinică.

Cunoscând efectul temperaturii și a mediului ionic asupra conducerii continue, trebuie să să ne facă să ne sfătuim bolnavii, pentru a evita situații în care conducerea continuă ar putea fi perturbată, cum ar fi căldura și efortul fizic. S-a demonstrat astfel efectul benefic al băii reci asupra multor pacienți. S-ar putea încerca diminuarea calciului extracelular prin injectarea de doze mari de fosfați, sau creșterea pH-ului prin perfuzii de bicarbonați care ar putea ameliora unele siptome ale bolii. Aici s-ar putea explica unele succese terapeutice în SM cu ajutorul chelatorului Rodilemid.

După ce a fost demonstrată conducerea continuă în SM s-a permis o mai bună cunoaștere a simptomatologiei bolnavilor și ne permite să ne sfătuim pacienții pentru a evita fenomenele de agravare tranzitorie.

O mai bună înțelegere a electrofiziologiei fine a fibrelor demielinizate și a microfarmacologiei lor trebuie să permită punerea la punct a unor metode terapeutice ce vizează restabilirea conducerii, fără să trebuiască să tratăm procesul lezional însuși. O mai bună cunoaștere a posibilităților de bloc de conducere, cu sau fără demielinizare, poate permite teoretic în prezent, tratarea în mod acut a anumitor simptome a SM.

Principala modificare histopatologică în SM este apariția demielinizării. S-au descris mai multe modele de demielinizare. Astfel avem tipul 1, caracterizat prin supraviețuirea și proliferarea oligodendrocitelor. Acest tip,

la rândul lui are 2 variante: demielinizarea mediată de macrofage și celule T și demielinizarea produsă de anticorpi și complement.

Tipul 2 se caracterizează prin distrugere de oligodendrocite și are o variantă cu moarte apoptotică oligodendrocitică și o a doua variantă cu degenerarea oligodendrocitelor în substanța albă din jurul plăcii.

Plăcile de demielinizare sunt multiple (de unde și denumirea bolii de SM dată de școala anglo-saxonă de neurologie), diseminate pe suprafețe mari în jurul venulelor. Coexistă plăcile de demielinizare active (moi, edematoase, prost delimitate, de culoare trandafirie), cu plăcile vechi, aspre, tari, de culoare gri. În stadiul incipient se constată predominanța macrofagelor cu conținut de mielină (celule cu corpi granuloși și grăsoși). În stadiile următoare se adaugă limfocite, perivenos proliferează astrocitele și oligodendrocitele. În plăcile vechi se constată lipsa celulelor inflamatorii, predominanța fibrelor demielinizate și glioza astrocitară. Plăcile se localizează cu predilecție în nervii optici, substanța albă periventriculară, trunchiul cerebral, cerebel, substanța albă din lobii frontali și cordoanele posterioare medulare cervicale (HUFSCHMIDT A. și LÜCKING C. N., 2002).

Pe lângă demielinizare, în ultimul deceniu sunt descrise în SM și leziuni și pierderi axonale, chiar din faza de debut a bolii. Acestea sunt evidențiate histologic ca transsecțiuni axonale, corpi sferoidali axonali, reducerea diametrului axonal și degenerescența walleriană. În fazele de cronicizare ale bolii sunt evidente pierderi axonale chiar în spațiile extracelulare, perilezional. Leziunile axonale se realizează prin două mecanisme: prima prin agresiune directă a citochinelor, complementului, neuroproteazelor, radicalilor liberi, oxidul nitric și gelatinazelor. Prin această acțiune se produce separarea axonului de corpul neuronal, cu pierderea suportului metabolic. Deasemenea se produce un influx de calciu la locul leziunii, care degradează neurofilamentele axonului, ceea ce duce la degenerescența walleriană. Al doilea mecanism lezional este apoptoza. Aceste mecanisme au fost descrise de BUCKMASTER și colab., 1995.

Demielinizarea alterează transmiterea impulsurilor nervoase de-a lungul axonilor. Demielinizării i se adaugă și inhibiția funcțiilor axonale, prin acțiunea citochinelor. Se pot produce două feluri de fenomene: încetinirea, apoi blocarea conducerii impulsurilor nervoase cu deficit neurologic și fenomene iritative cu apariția simptomelor paroxistice din SM.

După ROXANA SFRENȚ-CORNĂȚEANU (2004) există 4 mecanisme dominante în geneza și în diferitele etape ale evoluției SM și acestea sunt reprezentate de inflamație, demielinizarea reversibilă, demielinizarea ireversibilă și pierderea axonală.

Morfologic, s-a descoperit că există o variabilitate largă, în ceea ce privește *pattern*-ul modificărilor morfopatologice, observate de la pacient la pacient, ceea ce a făcut ca această abordare să fie dificilă. Dificultatea a apărut și în ceea ce privește disponibilitatea de leziuni acute, deși acest tip de leziune este mai util, nu numai în furnizarea de informație asupra evenimentelor patologice, ce prezintă și o importanță clinică și prognostică. LUCCHINETTI C. și colab. (2000) au stabilit existența a patru tipuri de modificări histopatologice. Tipul 1 și 2 prezintă o pierdere a mielinei perivenular, cu o înfiltrare de celule T, macrofage, conservarea relativă a oligodendrocitelor cu remielinizare. Tipul 2, cel mai comun, este caracterizat prin depozitarea de imunoglobulină și complement, cu prezența plasmocitelor în leziune. Tipurile 3 și 4 prezintă o demielinizare care nu este centrată de venule și de înfiltrare celulară, existând o pronunțată afectare și moarte a oligodendrocitelor. Tipul 3 diferă de tipul 4, prin pierderea preferențială a glicoproteinelor, asociate mielinei, mai mare decât cea observată în tipul 4, la care întâlnim oligodendropatie primară caracterizată de degenerare primară a oligodendrocitelor în substanța albă din jurul plăcilor de SM, înfiltrare lezională cu macrofage și celule T1 cu pierdere totală a oligodendrocitelor în leziune. Compararea caracteristicilor histomorfologice și imunopatologice cu cele observate în modelele experimentale ale bolii (EAE) și cu demielinizările virale și toxice, sugerează cu tărie că tipurile 1 și 2 rezultă dintr-un atac direct autoimun, mediate de celule T împotriva mielinei. Tipurile 3 și 4 rezultă drintr-o oligodendronopatie cu demielinizare consecutivă.

Un aspect important descoperit în studiul LUCCHINETTI este cel prin care se demonstrează că fiecare pacient prezintă numai un tip de leziune, deși există o mare varietate între tipul de leziune întâlnite la diferiți pacienți. Pe baza acestor tipuri diferite, autorii concluzionează că SM are mai multe mecanisme patologice sau etiologice, argumentând ipoteza că SM este o sumă de sindroame heterogene, ceea ce ridică implicații privind terapia fiecărui pacient. Deasemenea evoluția clinică diferă la fiecare tip de modificare histo-imunopatologică. Astfel tipul 1 este prezent mai ales în forma acută a SM și în *boala Devic*, tipul 2 este prezent în forma clasică recurent-remitentă și forma secundar progresivă, tipul 3 în formele primar progresive și scleroza concentrică Balo, iar tipul 4 este întâlnit mai ales în SM primar progresivă.

După PASCU I. și BĂLAȘA RODICA (1999) pierderile axonale în leziunile acute și cronice din SM au devenit o certitudine în studiile din „deceniul creierului". Aceste studii încearcă să explice faptul că în SM tulburările clinice se agravează în ciuda multiplelor tratamente imuno-

modulatoare. Pierderile axonale întâlnite în puseele acute din SM sunt destul de greu de explicat, atâta timp cât avem totuși remisiuni în evoluția SM. Afectarea conducerii nervoase axonale în zonele de demielinizare este deosebit de importantă în puseele acute din SM. Afectarea axonală devine mai severă în leziunile cronice. Pierderile axonale cronice sunt baza fiziopatologică a deficitelor neurologice permanente. Pentru ca o funcție neurologică să dispară este necesară o afectare de 85–95% din axoni, procent greu de atins în leziunile din SM. Limita în timp dintre pierderile axonale și manifestările patologice este greu de explicat, mai ales că există variabilități regionale ale susceptibilității diferitelor căi de transmitere. Pierderile axonale similare din punct de vedere cantitativ în unele zone cerebrale pot avea un rol funcțional mai mare în ceea ce privește tulburarea clinică, față de alte zone.

Un axon demielinizat nu va mai fi la fel de puternic ca în perioada când era intact. Astfel în zone demielinizate, blocul de conducere poate induce o degenerare a axonului și în urma unei tulburări electrice prelungite. Deasemenea lezarea până la dispariție a oligodendrocitelor care secretă factori trofici pentru supraviețuirea neuronilor, participă direct la degenerarea axonală secundară. Nu se știe cu precizie dacă leziunile axonale sunt primare sau secundare demielinizării și a pierderilor oligodendrogliale. Este însă sigur că aceste leziuni sunt prezente destul de timpuriu în SM. Oricum noile abordări ale tratamentului SM trebuie să țină seama că în SM există și o afectare serioasă a axonilor celulei neuronale.

La examinările histologice ale sistemului nervos al bolnavilor cu SM se observă alături de zone de demielinizare și zone de mielinizare. Pentru a încuraja apariția zonelor de remielinizare trebuie să se țină cont de tipurile de demielinizare și de mecanismele celulare de remielinizare. În remielinizare se pune în evidență dualismul acțiunii macrofagelor și citochinelor astrocitare, și acțiunea factorilor de creștere și diferențiere, în a căror sinteză axonul demielinizat este implicat. Factorii de creștere stimulează transformarea, proliferarea, maturarea și diferențierea celulelor precursoare ale oligo-dendrocitelor spre oligodendrocite care să sintetizeze mielina. Tecile subțiri de remielinizare pot ajuta conducerea impulsurilor prin axon. Datorită faptului că distanța dintre nodurile Ranvier de pe axoni remielinizați este mai mică decât pe axonii normali, viteza de conducere nervoasă este mai mică în acești axoni remielinizați.

În cercetări recente asupra remielinizării au putut fi identificați factori care împiedică remielinizarea. Aceștia sunt: scăderea capacității de proliferare a oligodendrocitelor sau scăderea celulelor precursoare de oligodendrocite

din cauza procesului inflamator imun; leziuni grave ireversibile ale oligodendrocitelor din cauza leziunilor acute și cronice din SM; prezența unor substanțe umorale ale sistemului imunitar, care împiedică remielinizarea; formarea de cicatrice gliale astrocitare, care opresc diferențierea precursorilor oligodendrocitari; alterări ale axonilor demielinizați cu blocarea contactelor celulare necesare, cu precursorii oligodendrocitelor, urmate de oprirea maturării acestora sau urmate de remielinizare alterată calitativ care este ineficientă pentru o funcție neurală normală.

Cunoscând factorii care inhibă remielinizarea, cercetările viitoare în domeniul tratamentului SM trebuie să fie dirijate spre utilizarea de precursori de oligodendrocite și factori de creștere care să păstreze integritatea axonilor.

CAPITOLUL III

DIAGNOSTICUL SCLEROZEI MULTIPLE (SM)

A. Semne clinice ale SM
B. Diagnosticul clinic al SM
C. Noile criterii de diagnostic al SM, recomandate de Grupul Internațional pentru Diagnosticarea SM
D. Diagnosticul paraclinic al SM
   1. Explorările neuroradiologice
   2. Examenul potențialelor evocate
   3. Examinările biologice de laborator.
E. Diagnosticul diferențial al SM
F. Formele clinice ale SM și evoluția lor

A. Semne clinice ale SM

SM este boala adultului tânăr, ea debutând între 20–40 de ani. După KURTZKE, 60% din bolnavi au debutul între aceste vârste. Între 10–20 de ani și 50–60 de ani, debutul este considerat foarte rar și sunt puține cazuri verificate anatomic cu debut la acete vârste. Debutul după 60 de ani este considerat de majoritatea autorilor inacceptabil.

Boala debutează cel mai frecvent brusc, cu instalarea unui simptom sau a mai multor simptome din multitudinea simptomelor întâlnite în SM. În prima descriere (CHARCOT) se semnalează că debutul cel mai frecvent este cel brutal. Debutul brutal poate fi cu un singur simptom sau cu două sau mai multe simptome. Mc ALPIN observă debutul numai în proporție de 45% din cazuri, ordinea simptomelor fiind: nevrita optică 36%, parestezii 35% și deficitul motor 26%. În cadrul debutului polisimptomatic, deficitul motor este întâlnit la 50% din cazuri, urmat de parestezii 26% și nevrita optică 24%. Destul de frecvent există debuturi cu simptomatologie numai subiectivă, nespecifică unei boli neurologice, reprezentată printr-un tablou nevrotic. Nu puține cazuri am întâlnit când bolnavii au fost tratați ani de zile ca nevrotici, prezentând parestezii diverse, fatigabilitate psihică și fizică,

cefalee, amețeli, insomnie. Acest tip de debut a fost numit de către WILSON tip „prediseminand", putând dura mai multe luni. O examinare atentă neurologică și periodică poate depista în acestă perioadă semne discrete neurologice: absența reflexelor abdominale, nistagmus epuizabil, reflexe osteotendinoase mai vii. Personal, consider acest debut destul de frecvent și l-aș numi *debut pseudoneuroastenic,* caracterizat prin două mari simptome cărora de multe ori neurologul nu le dă atenția cuvenită: *astenie fizică permanentă* și *parestezii cu localizare saltatorie*. O examinare neurologică atentă însoțită de examinări paraclinice (imunologia lichidului cefalorahidian, rezonanța magnetică nucleară) ne ajută să punem diagnosticul de SM posibilă în această fază, evitând instalarea unor mari deficite neurologice.

Dispariția astheniei și parestezиilor după corticoterapie este un semn de SM; persistența acestora după corticoterapie ne poate face să suspectăm pentru un timp acest diagnostic.

Am avut în tratament pacienți la care debutul s-a produs în timpul tratamentelor balneare hidrocalorice, ei fiind trimiși în stațiune pentru tablouri de poliartroză sau chiar lombosciatică, prezentând astenii, mialgii. În literatură, acest fel de debut este descris ca debut pseudoreumatic.

Tulburările de vedere, uneori pasagere, sunt o altă formă de debut al SM. Avem cazuri în evidență care – ani de zile – au prezentat tulburări de vedere pasagere, după expuneri la soare, după eforturi fizice. Interesant este că unele din ele au fost văzute și examinate frecvent de către oftalmolog și nu au prezentat decolorare papilară, numai după câțiva ani, când au dezvoltat întreg tabloul clinic al SM.

Foarte rare sunt cazurile când boala a debutat cu simptome paroxistice: crize comițiale, nevralgii trigeminale sau un sindrom vertiginos de tip Ménier.

Între factorii favorizanți de declanșare a SM amintim: infecțiile respiratorii, întreruperea sarcinii, travaliul din timpul nașterii, eforturile fizice mari, expunerile la soare, diferite tratamente hidrocalorice pentru afecțiuni reumatice, surmenajul și altele descrise în capitolul epidemiologie.

Definiția SM este anatomică. Plăcile sunt localizate de preferință în regiunile mielinizate abundent ale sistemului nervos central. În mod izolat nici unul din simptome ori semne nu are valoare sigură pentru diagnosticare. În schimb evoluția lor în timp și răspândirea în spațiu sunt cât se poate de semnificative.

Topografia plăcilor explică aproape toată simptomatologia bolii. Simptomele polimorfe se explică prin atingerea substanței albe din întreg sistemul nervos central.

Astfel, prin atingerea căilor piramidale de la origine până la centru, din trunchi și măduvă, apar tulburări de mers, deficite motorii, spasticitate.

La fel coarnele posterioare ale măduvei laterale pot da diferite disestezii.

Atingerea cerebelului și a legăturilor sale cu celelalte segmente ale sistemului nervos central dă ataxie, tremurături etc.

Prinderea trunchiului cerebral stă la originea tulburărilor de deglutiție de fonație, oculomotricitate etc.

Dacă leziunile sunt multiple la nivelul emisferelor cerebrale, apar tulburări de gândire, emotivitate și alte turburări psihice mai puțin studiate în SM.

Prinderea formațiunilor extrapiramidale pot da simptome din cadrul sindroamelor extrapiramidale.

Cum sistemul vegetativ este răspândit în întreg sistemul nervos central, atingerea acestuia de către procesul de demielinizare face să apară în SM tulburări sexuale, tulburări sfincteriene, hiperhidroză și alte semne vegetative, aproape la toate organele.

Combinarea tuturor acestor simptome dă tablouri clinice foarte polimorfe și handicapuri foarte variate. Nici unul din aceste tablouri nu este caracteristic pentru SM. Astfel că, atunci când descriem tabloul clinic al acestei boli nu putem face altceva decât să enumerăm toate simptomele care pot apare prin atingerea unor formațiuni din sistemul nervos central, prin urmare vom descrie o semiologie foarte bogată a SM. Vom încerca să descriem principalele manifestări clinice ale SM.

1. Neuropatia optică retrobulbară corespunde unei atingeri a fibrelor maculare ale nervului optic. Se traduce prin apariția în câteva ore a unor scăderi a acuității vizuale, a unui scotom și a unei tulburări a vederii colorate (discromatopsie a axei roșu-verde). Este precedată de dureri orbitale și periorbitale accentuate la mobilizarea globilor oculari. Examenul oftalmologic este normal în primele zile. Totuși, în 10% din cazuri, după MENAGE P., LEBIEZ P. E. și colaboratorii, există un edem papilar sau papilită. Paloarea papilară cu predominanță temporală, apare deobicei începând cu a doua săptămână a evoluției. Prognosticul funcțional al neuropatiei optice retrobulbare este cel mai adesea favorabil, recuperarea este rapidă în câteva săptămâni și aproape completă în mai puțin de șase luni, la mai mult de 75% din pacienți. Semne de disfuncționare a nervului optic pot totuși să revină. Din acestea, cel mai frecvent este fenomenul UHTHOFF. Aceasta constă într-o denaturare a culorilor sau o scădere a acuității vizuale tranzitorie apărute după un efort fizic. În SM, aceste tulburări se observă uneori ca și sechele după o nevrită optică retrobulbară. Creșterea temperaturii corpului în timpul exercițiilor fizice ar fi cauza acestor tulburări.

Creșterea temperaturii corpului poate pune în evidență la bolnavii cu SM și alte semne silențioase. Așa este de exemplu testul băii calde. În

1951 GUTHRIE a descris acest test pentru a exterioriza mai bine anomaliile clinice în SM. Se cunoaște de mai multă vreme efectul variațiilor de temperatură asupra anumitor simptome ale SM și acest fenomen este observat curent, raportat chiar de bolnav. Testul constă în a ridica temperatura centrală a corpului bolnavului cu mai mult de 1,5°C. Temperatura produsă antrenează agravarea semnelor preexistente în 60% din cazuri, apărând și noi semne, în special oculare (MALHATRA, 1981). Acest test, uneori util în practica clinică, în fața unor semne nesigure, nu poate totuși să fie declarat specific. Poate fi cuplat cu cercetarea potențialelor evocate vizuale, auditive sau somestezice.

După nevrita optică, sechele grave sunt la mai puțin de 10% din bolnavi. Atingerea nervului optic poate fi și silențioasă clinic la 40% din cazurile de SM. Singura dovadă a atingerii nervului optic în aceste cazuri este decolorarea papilară sau o latență a potențialului evocat vizual.

Se mai descrie semnul lui MARCUS GUNN ca un mijloc de evidențiere a tulburărilor reziduale din nevrita optică retrobulbară. În timpul stadiului acut al nevritei optice retrobulbare, contracția pupilară în momentul aplicării directe a fluxului luminos este mai puțin puternică decât prin reflexul consensual. Acest fenomen poate persista după puseul acut din SM, în ciuda recuperării acuității vizuale. Iluminarea alternativă și repetată a fiecărui ochi evidențiază așa numitul „*eșapament pupilar*“ al lui MARCUS GUNN. Medicul constată pe partea atinsă o dilatare paradoxală a pupilei luminate, căci această pupilă se găsea în momentul precedent în mioză mai strânsă, în timpul răspunsului ei consensual.

Nevrita optică nu înseamnă neaparat diagnostic de SM, pentru că ea poate fi și secundară unor factori infecțioși sau carențiali. Atunci când ea recidivează sau este însoțită și de alte semne neurologice minore, poate fi considerată ca un simptom sau o formă clinică a SM.

În ansamblul manifestărilor oftalmologice ale SM, nevrita optică nu este singura manifestare. Sunt descrise și alte manifestări oftalmologice ca: tromboze de vene retiniene, uveite cronice, hemoragii recidivante în vitros și periflebite.

2. Manifestări motorii. Apar la 10–20% din cazurile de SM și se observă la mai mult de 50% din cazuri, după mai mulți ani de evoluție. Poate fi vorba de un deficit motor de tip pareză sau plegie, de o exacerbare a reflexelor osteo-tendinoase, de spasticitate, de un semn a lui BABINSCHI sau de o oboseală exacerbată. Oboseala este unul din cele mai întâlnite simptome în SM. Activitățile simple, ca îmbrăcatul, pot fi obositoare până la extenuare la unii bolnavi, chiar atunci cînd forța musculară este normală sau aproape normală. Caracteristic oboselii din SM este că ea se accentuează la creșterea temperaturii mediului ambiant, probabil secundar blocării

conducerii fluxului nervos prezent în fibrele demielinizate. Toate reflectă atingerea căii piramidale. Aceste simptome pot să apară doar după un efort muscular.

Deficitul motor central afectează în ordine descrescândă cele două membre inferioare (paraparezã, plegie), un singur membru, un hemicorp (hemiparezã-plegie), sau toate patru membrele (tetraparezã-plegie). Intensitatea deficitului motor este foarte variabilă, de la simpla senzație de greutate a membrului afectat până la deficite spastice sau flasce cu instalare bruscă. Reflexele osteotendinoase sunt vii, iar în cazul în care deficitul este flasc, ele pot fi slabe sau abolite. Spasticitatea are caracter piramidal, este exagerată de mișcări voluntare și poate masca uneori deficitul de forță musculară. Reflexele cutanate abdominale sunt abolite în mod precoce la mai mult de 60% din cazuri. Există cazuri de SM unde reflexele osteotendinoase au rămas tot timpul abolite sau diminuate. Acest lucru se datorează demielinizării segmentului proximal al rădăcinilor posterioare ale măduvei sau lezării conului anterior al măduvei, odată cu leziunile piramidale. De obicei, la acești bolnavi am întâlnit și atrofii musculare, încă de la începutul bolii.

3. Manifestările senzitive se datorează unor multiple procese demielinizante, situate în cordoanele posterioare ale măduvei. Aceste manifestări merg de la senzația de înțepături, furnicături, constricție ca de menghină, înțepeniri, senzația de răceală, arsură, până la algii destul de pronunțate.

Intensitatea și multiplicitatea acestor simptome, uneori invalidante contrastează adesea la începutul bolii cu discreția sau absența tulburărilor de sensibilitate obiectivă de tip hipo- sau anestezie. Când există tulburări de sensibilitate, acestea sunt mai ales de tip proprioceptive și tactile, dependente de leziunea cordoanelor posterioare, realizând ceea ce KURTZKE numește „stereo anestezie". În aceste cazuri, primul semn este în mod curent o diminuare a sensibilității vibratorii a membrelor inferioare, care poate fi cauza tulburărilor de mers și statică. La membrele superioare, această ataxie senzitivă dă așa numita „mînă nefolositoare" descrisă de autorii englezi.

Semnul „descărcării electrice", descris de LHERMITTE ca patognomonic pentru SM este considerat de majoritatea autorilor tot o tulburare de sensibilitate, datorată unor leziuni demielinizante a cordoanelor posterioare ale măduvei, la nivelul umflăturilor cervicale. Se întâlnește la 20–35 % din SM și constă în apariția la flexia rapidă a capului a unor senzații bruște asemănătoare descărcării electrice la nivelul trunchiului, membrelor superioare și chiar inferioare.

4. Sindromul cerebelos. A fost descris ca o manifestare caracteristică în SM încă de CHARCOT și a fost introdus în tetrada simptomatică pentru

diagnosticul acestei boli: sindrom cerebelos, piramidal, vestibular și nevrita optică retrobulbară.

Atingerea cerebeloasă este menționată în 10% din cazuri. Se manifestă prin tulburări ale staticii și ale mersului în caz de atingere a vermixului cerebelos, sau prin incoordonare motorie în caz de leziune emisferică cerebeloasă sau a căilor cereberoase. Sindromul cerebelos cinetic nu poate fi confirmat clinic numai în absența unui deficit motor parțial al membrului studiat. El poate fi mascat de atingere bilaterală piramidală severă asociată. În cursul evoluției bolii, sindromul cerebelos static sau cinetic poate fi acompaniat de o dizartrie cerebeloasă și de un tremor intențional care dă un grav handicap funcțional.

5. Tulburări legate de nervii cranieni. În afară de nervul optic, foarte frecvent atins în SM și alți nervi cranieni pot fi prinși de leziunile caracteristice a SM. Leziunea nu este pe traiectul periferic al nervului, ci se localizează totdeauna în trunchiul cerebral, locul de emergență a nervilor cranieni III–XII.

Cei mai frecvenți nervi cranieni atinși de SM par a fi nervii oculomotori. Diplopia, semnul principal al atingerii oculomotorilor se întâlnește în 10% din cazurile de SM. Ea se datorează mai frecvent atingerii nervului abduces. *Oculomotorul comun este mai rar afectat și de obicei cu afectarea predilectă a mușchiului drept intern, ptoza palpebrală și afectarea mușchilor ridicători fiind mai rară.* Nervul trohlear este forte rar implicat.

La debutul SM, afectarea nervului oculomotor este de obicei unilaterală, dar după mai multe puseuri evolutive, afectarea poate fi bilaterală, putând merge cu timpul până la oftalmoplegie completă.

Oftalmoplegia interlucleară este dată de lezarea bandeletei longitudinale posterioare. Apare de obicei bilateral. Oftalmoplegia internucleară se traduce clinic printr-o limitare a adducției unui ochi și unui nistagmus orizontal al ochiului contralateral în abducție, când convergența se păstrează. În evoluția SM pot apare și paralizii ale mișcărilor conjugate ale globului oculari, atât de lateralitate, cât și de verticalitate.

Modificări pupilare pot apare mai ales în formele de SM cu nevrită optică. Ele constau în *mioze, midriaze și anizocorii tranzitorii*.

Atingerea vestibulară se întâlnește la 5–10% la cazurile de SM incipiente. Semnele sunt ale unui sindrom vestibular central, dintre care nistagmusul este simptomul obiectiv cu cea mai deosebită valoare clinică. După mai multe pusee acute nistagmusul devine unul dintre simptomele frecvente și definitorii ale SM. Nistagmusul poate fi orizontal, vertical, rotativ sau orizontalo-girator.

În ceea ce privește atingerea componentei auditive a perechii a VIII-a de nervi cranieni, se consideră patonogmonic în SM contrastul între prezența

semnelor vestibulare și absența celor auditive. Deși, clinic, bolnavii nu se plâng în general de tulburări auditive, cu ajutorul potențialelor evocate auditive s-a demonstrat de către ROBINSON și colaboratorii că ele sunt anormale la 51% din bolnavii cu SM.

Paralizia facială periferică, ca expresie clinică a SM poate fi întâlnită în fazele de debut. În plus s-au descris manifestări dischinetice faciale de tip miochimii, hemispasm unilateral sau chiar în basculă.

Nervii cranieni bulbari pot fi prinși la debut, în formele grave de SM sau ca simptome terminale în formele cronice cu evoluție progresivă. Se manifestă cu tulburări de fonație, de deglutiție și pot fi însoțite de tulburări cardiorespiratorii.

Am lăsat la urmă nervul trigemen, pentru că în jurul implicării lui în SM sunt multiple discuții. Mulți autori susțin că incidența nevralgiei trigeminale în SM este foarte rară. Autori ca MENAGE și LEBIEZ susțin că nevralgia trigeminală întâlnită în manifestările paroxistice de SM sunt destul de frecvente. Totuși, sindromul nevralgic facial din SM are unele particularități: vârsta relativ tânără la debut, absența punctelor denumite „trigger zone" și diminuarea reflexului cornean de partea nevralgiei.

6. Epilepsia focalizată sau generalizată este conform afirmațiilor autorilor de mai sus, formă de debut și apoi simptom în SM. În afară de nevralgia trigeminală și epilepsie, considerată de autorii de mai sus ca fiind curente în cursul SM, ei descriu și alte manifestări paroxistice mai puțin frecvente în SM. Este vorba, cel mai adesea de crize tonice paroxistice ce ating un hemicorp sau uneori un singur membru. Cotul și încheietura mâinii se fixează în flexie ușoară, în timp ce degetele se pun în flexie sau extensie. Membrul inferior se pune în extensie cu o flexie plantară a piciorului și a degetelor labei piciorului.

Dureri, parestezii, achinezii, dizartrie, ataxie, diplopie, prurit sunt simptome care pot însoți criza tonică sau pot apărea separat (paroxism).

7. Crizele paroxistice pot fi unice și ocazionale, reprezentând simptome de debut. Acestea se pot repeta timp de săptămâni sau luni, după care dispar spontan. Nici una din ele nu se consideră de origine epileptică, fiindcă nu se asociază cu modificări de stări de cunoștință, iar EEG din timpul crizelor este normală. Pot apare parestezii, producând senzația de arsură sau chiar durere acută. Durerea poate fi chinuitoare și însoțită de tremurături, senzație de mâncărime a pielii. Senzația de mâncărime a pielii poate dura de la câteva secunde până la 30 min. Pruritul este în special la nivelul membrelor și gâtului.

Dizartria și ataxia paroxistică durează de obicei mai puțin de un minut și se pot repeta de mai multe ori pe zi. Aceste simptome pot fi accentuate, determinând o vorbire neinteligibilă, iar ataxia este atât de puternică încât bolnavul poate cădea. Diplopia poate apărea singulară, uneori chiar de

100 de ori pe zi. Alte tulburări paroxistice sunt achinezia localizată într-unul sau mai multe membre, durând câteva secunde. Hemiataxia paroxistică și parestezii încrucișate sunt alte forme mai rare de manifestări paroxistice.

Mai sunt amintite ca simptome paroxistice în SM: crize paroxistice cardiace scurte, tulburări paroxistice ale sudorației, tulburări de auz și gust.

Se semnalează de asemenea sindroame alterne de trunchi cerebral și sindroame BROWN-SEQUARD, toate paroxistice.

Asocierea acestor tulburări realizează crize mai mult sau mai puțin complexe, dar mereu stereotipate la un bolnav dat. Toate aceste fenomene sunt scurte, durând de la câteva secunde la câteva minute. Se repetă adesea, de 10–20 ori pe zi, iar uneori de mai mult de 100 de ori la unii bolnavi. Sunt declanșate de mișcări voluntare. În cursul accesului nu există nici o mișcare clonică și nici o tulburare de cunoștință, iar EEG este normală. Aceste fenomene survin în cursul unor perioade de timp de câte o săptămână, până la câteva luni, care par a avea semnificația unui puseu acut al bolii. Caracteristic pentru toate aceste manifestări paroxistice ale SM este că ele cedau la tratamentul cu *carbamazepină*.

8. Focarele de demielinizare pot să apară în vecinătatea nucleilor striați și a regiunii subtalamice. Astfel se explică apariția unor mișcări involuntare la debutul SM sau în evoluția ei. Acestea pot fi: fasciculații, miochimii, mișcări coreice, coreeo atetozică, mioclonii velopalatine și chiar hemibalism și alte manifestări distonice ale corpului.

9. Tulburările genito-sfincteriene sunt întâlnite mai rar la debutul SM și mai frecvent în formele evolutive ale bolii. Simptomatologia sfincteriană se manifestă atât prin retenție cât și prin incontinență, atât a sfincterului vezicii urinare cât și a sfincterului anal.

În ceea ce privește apariția problemei urinare, SM este imprevizibilă la unii bolnavi, tulburările micționale fiind pe primul plan; la alte persoane atinse de SM problemele urinare nu apar decât târziu sau deloc.

Trebuie știut că nu este ușor de clasat diversele simptome urinare în grupe distincte. Astfel, același simptom poate avea diferite cauze și se întâmplă ca diferite simptome să apară simultan. SM este o boală cu focare multiple, diseminate în sistemul nervos central. Se înțelege ușor caracterul polimorf al tulburărilor micționale după localizarea focarelor demielinizante în sistemul nervos.

Dr. GIANNI CASANOVA, medicul șef al clinicii de urologie din LUGANO s-a preocupat amănunțit de tulburările urinare în SM.

El clasifică aceste tulburări în:

a. incontinență

b. nevoia frecventă de urinare

c. micțiunea incompletă
d. retenția urinară
e. alte simptome

a. Incontinența este probabil unul dintre simptomele cele mai redutabile în SM. Nu trebuie considerat totuși ca fiind cel mai periculos. Incontinența se poate clasa în două categorii:

– „Slăbiciunile" vezicale. Mușchii vezicii urinare se contractă de la un nivel mic de umplere, sau din cauza unor stimulări exterioare (strănut, tuse, efort). Rezistența sfincterelor este depășită și cu ocazia unor pierderi de urină prin uretră. Aceste contracții involuntare sau spasmodice pot da impresia unei micțiuni imperioase. Uneori pacientul nu simte nimic, în special în cazurile când circuitele senzitive sunt atinse, ceea ce nu se întâmplă rar în SM.

Alte cauze pot fi la originea unei hiperactivități a vezicii cum ar fi infecții urinare, corpi străini în vezică (sondă, calculi).

– „Slăbiciunile" sfincteriene. Sfincterele nu se mai închid ermetic, pierderea urinară se declanșează doar în timpul acceselor puternice de tuse sau strănut, uneori chiar în poziție culcată. Originea acestor „slăbiciuni" este diversă: tulburări ale inervației sfincterelor, distensia vezicală cu dezvoltarea unei megavezici în timpul unei retenții cronice.

b. Nevoia (prea) frecventă de a urina. Două mecanisme sunt prezente: vezica informează creierul că este plină înainte de a fi cu adevărat, sau creierul interpretează greșit semnalele venite de la vezică și reacționează precoce. Aceste fenomene sunt simțite în general cu nevoie imperioasă și dacă toaleta nu este suficient de aproape, acest lucru va da loc unei pierderi în jet sau chiar unei goliri complete a vezicii. O infecție urinară sau corpuri străine pot, deasemenea, să favorizeze apariția acestor fenomene de pierdere.

c. Micțiunea incompletă. Este vorba de tulburări însoțite de senzația de golire incompletă a vezicii. În principiu, micțiunea ar trebui să se facă spontan și fără efort. Aceste dificultăți zise „obstructive", pot surveni din cauza unei insunficiențe musculare a vezicii, dar și când sfincterul nu se relaxează complet. Cauza cea mai frecventă a unei micțiuni incomplete la bărbați este creșterea prostatei. În cadrul SM s-ar părea că un dezechilibru între circuitele neurologice inhibitoare centrale și facilitatoare periferice ar fi la originea tulburărilor obstructive.

d. Retenția urinară poate fi acută sau cronică. La o retenție urinară acută, imposibilitatea de declanșare a micțiunii se prezintă ca un simptom ce apare subit, însoțit de dureri puternice; diagnosticarea se face foarte ușor. Instalarea unei retenții cronice se face într-un mod mai puțin evident și progresiv, dând adesea puține simptome directe. Nu se întâmplă rar să vezi

bolnavi cu un reziduu post micțional de mai mult de un litru, care nu se plâng de nimic. La alte persoane, retenția cronică se manifestă prin pierderi constante, intermitente de urină.

e. Alte simptome. Caracterul obișnuit confortabil al micțiunii poate fi modificat. Se simt dureri sau o senzație de arsură. Această simptomatologie evocă cel mai adesea prezența unei infecții. Prezența sângelui în urină trebuie luată în serios, originea lui trebuind să fie controlată la nivelul rinichiului, al vezicii sau prostatei.

Tulburările genitale sunt mai frecvente decât cele sfincteriene și se manifestă prin impotență sexuală, ejaculare precoce la bărbați și frigiditate la femei. KURTZKE (1970) afirmă că unele din tulburările genitale la bărbații cu SM au la origine factori psihogeni.

10. Durerea în SM. Atunci când CHARCOT descrie pentru prima dată (1862) simptomele SM, printre acestea se numără și simptomele senzitive. În ultima perioadă, tot mai mulți cercetători și clinicieni abordează sindroamele dureroase din SM.

MARCHETTI P. și colab. (2003) descriu amănunțit aceste sindroame dureroase. După acești autori, SM cauzează durere la cel puțin 1/3 din pacienții afectați. Pe măsură ce boala evoluează, durerea poate fi raportată la 50–70% din pacienți. Durerea din SM are diverse cauze și caracteristici. Varietatea diversă a durerii corespunde mecanismelor care în unele cazuri rămân ipotetice și dificil de tratat, dar în altele pot fi ușor reperate și vindecate. Durerea în SM are tendința să se înrăutățească în stadiul avansat al bolii, în special când coloana vertebrală este afectată și spasticitatea este mai pronunțată. Pacienții cu SM pot dezvolta și acuze dureroase legate de afecțiuni cronice specifice vârstei, independent de boală. În ultima perioadă, studiul durerii neuropate a luat un avânt datorită înțelegerii mecanismelor fiziopatologice, derivând din cronicitatea durerii neuropate și parțial pentru că s-au descoperit agenți terapeutici noi. Acest entuziasm renăscut merită apreciere, cu atât mai mult cu cât multe boli neurologice sunt dureroase (CROOK J. și colab., 1984).

Astfel, avem nevralgia postherpetică, mono și polineuropatiile, siringomielia, leziunile vasculare ischemice, traumatismele spinale, stroke-ul talamic și după cum s-a spus, SM.

Durerea în SM merită o abordare mai profundă. Întâi, SM e responsabilă pentru o serie de dureri neuropate pentru că afectează multe căi anatomice ale sistemului nervos. Aceasta se poate combina cu o multitudine de tulburări senzoriale, care adesea sunt la fel de neplăcute ca durerea însăși. Mai mult, leziunile inflamatorii ale bolii pot cauza durerea nociceptivă prin afectarea meningelui. De asemenea multe dureri musculo-

scheletice și tendinoase pot fi cauzate de spasticitate și postura anormală, impuse de boală. În ultimul rând, pacienții cu SM pot suferi de afecțiuni acute sau cronice care afectează populația generală. În aceste situații de durere nociceptivă, prezența unor tulburări senzoriale poate ajuta la localizarea și identificarea locului anatomic și al originii durerii. Din aceste motive e fundamental ca medicii care tratează durerea pacienților cu SM să recunoască durerile neuropate și nociceptive, de care fiecare pacient suferă (KRAMER R. și colab., 1991).

Recunoașterea diverselor dureri e frecvent necesară pentru un remediu țintit al cauzei, sau cel puțin pentru selectarea celui mai potrivit management al simptomelor. Recent, conștientizarea tot mai profundă a bolilor neurologice dureroase a modificat statutul studiilor epidemiologice asupra durerii în SM. Nu doar publicațiile în număr tot mai mare, dar există și o creștere a celor care raportează o incidență crescută în cadrul bolii. Lucrări publicate acum 20 de ani au raportat că durerea în SM era rară sau absentă (CLIFFORD D.B., TROTTER J. L., 1984), sau limitată la 2% din cazuri (VERMOTE R. și colab., 1986). Date recente raportează incidența înaltă a durerii în cadrul SM, variind de la 1/3 la 3/4 din pacienții afectați (ARCHIBALD C. J. și colab., 1994; FRYZE W. și colab., 2002). Din păcate, conștientizarea înaltă a durerii neuropate ca o problemă, nu este întotdeauna paralelă cu îmbunătățirea acurateții în identificarea diverselor sale componente. Creșterea exponențială a durerii raportată în descrierile cazurilor de SM, rămâne umbrită de definirea modestă a criteriilor pentru diagnosticul diferențial și nu în ultimul rând între componentele neuropate și nociceptive. Aceasta poate evidenția riscul pe care o durere nociceptivă, cu o cauză obișnuită, e etichetată ca neuropatică, pentru că produce durere la un pacient cu SM, caz în care terapia poate fi trecută cu vederea.

ÖSTERBERG și colab., (1994), au stabilit un standard pentru evaluarea durerii în SM, subliniind multitudinea calităților durerii în diversele incidente ale fiecăror condiții dureroase, la o mare varietate de pacienți. Ei au cercetat semnele durerii nociceptive prin examinarea profundă a zonei dureroase și au efectuat teste serologice de laborator pentru a exclude boli regionale sau generate de cauze non-neurologice. Examinarea neurologică are scopul de a identifica la nervul periferic sau la rădăcini, semne și simptome care în caz de îndoială pot fi identificate electromiografic. Testarea senzorială clinică calitativă și cantitativă este necesară întotdeauna. Toate tipurile de cefalee și durere dorsală sunt evaluate în contextul unei posibile relații cu SM.

În practica clinică criteriul principal de diagnostic diferențial se bazează pe antecedentele patologice și țintesc identificarea diverselor calități ale

durerii. Triada electrică a șocurilor, a senzațiilor de gâdilare, eventual combinate cu o perturbare a senzorialului sunt particulare durerii neuropatice, în timp ce mișcarea, încărcarea cu greutăți și postura influențează durerea musculo-scheletică. De aceea anamneza trebuie să fie cât mai precisă și orientată ca să distingă diversele tipuri de durere. Este evident că informațiile diverse sunt culese, întrebând bolnavii cu SM, dacă au avut simptome de durere arzândă, șocuri electrice, spasme, ticuri dureroase sau nevralgie sciatică, sau semnul Lhermitte. Este deasemenea important să identificăm dacă durerea e spontană sau provocată de stimuli, post-mișcare și dacă este abolită de somn sau cauzată de întreruperea somnului. Durerea abolită de somn sau cauzată de stimularea mecanică sau termică fină, e cel mai frecvent neuropată (HANSSON P.T. și colab., 2001). Durerea articulară interacționează atât cu mișcări cât și cu încărcarea de greutăți și deseori întrerupe somnul.

Pacienții cu SM pot avea diverse categorii de durere (STENAGER E. și colab., 1991). În absența unei înțelegeri mai profunde a mecanismelor fiziopatologice responsabile pentru fiecare dintre tipurile de durere este necesară clasificarea clinică. În literatură nu se descriu diferențele între durerea de tip periferic sau centrală, deoarece fiecare pacient poate folosi descrieri senzoriale discriminative diferite (LEIJON G. și colab., 1989).

La bolnavii cu SM analiza simptomelor ar trebui să permită recunoașterea atât a durerii neuropate cât și nociceptive. Folosind aceleași criterii, durerea neuropată poate fi împărțită în *durere tipică centrală*, *durere centrală similară celei periferice* sau *durere neuropată periferică*.

Pe baza caracteristicilor simptomatice și a rezultatelor manevrelor provocate, durerea nociceptivă poate fi apoi diagnosticată, fie ca una inflamatorie, mecanică. Localizarea anatomică a sursei durerii poate fi considerată ca o abordare clinică depășită, dar se poate spune că va furniza o metodă de lucru pentru ghidarea managementului practic al acestor bolnavi. Deoarece înțelegerea fiziopatologică a durerii rămâne limitată, clasificarea bazată pe mecanismul de producere propusă de WOOLF C. J. și colab. (1998) rămâne neprotrivită pentru conducerea strategiilor terapeutice ale practicii medicale curente (MARCHETTI P. și colab., 2003)

SM cauzează leziuni directe ale sistemului nervos central și deasemenea poate indirect afecta sistemul nervos periferic prin compresia datorită posturii, curelelor de legătură, folosirii unui scaun cu rotile. Mai mulți bolnavi cu SM pot suferi datorită unei senzații comune, cu sindromul de tunel carpian sau radiculopatia cauzată de hernie de disc și spondilartrită, care pot fi dificil de diagnosticat, când se suprapun peste o disfuncție senzorială preexistentă.

Leziunile sistemului nervos central pot cauza durere centrală tipică, atunci când leziunea afectează funcția spinotalamică și durere centrală „de tip periferic", când leziunea este în zona de intrare a rădăcinii în măduvă sau trunchiul cerebral. În acest tract îngust substanța albă a măduvei, ramura centrală a primilor neuroni senzoriali intră în diverse straturi ale coarnelor dorsale. O demielinizare a măduvei la nivelul de intrare a zonei cauzează disfuncții senzoriale ale tuturor modurilor senzoriale, dând disfuncție disociată senzorială a durerii centrale tipice. Durerea centrală tipică are o prevalență înaltă. ÖSTERBERG A. (1994) a raportat un procent de 22% incidență a acestui tip de durere de tip central la 225 bolnavi cu SM. Durerea tipică centrală e continuă, fiind descrisă ca o strângere, constricție, arsură. Durerea mecanică e relativ rară, în timp ce există hiperalgezie termală și durere termală în special la stimuli reci. Majoritatea pacienților cu durere centrală raportează durere în ambele membre inferioare. Durerea centrală în SM imită caracterul și localizarea durerii centrale datorate stroke-ului, traumatismului spinal, tumorilor spinale sau siringomieliei. În toate aceste dureri centrale, testarea clinică calitativă și cantitativă senzorială evidențiază disfuncții ale tractului spinotalamic unde percepția scăzută la rece, cald și mecanic este combinată cu un grad variabil de hipoalgezie la stimuli mecanici și mai frecvent stimuli termali (MORIN C. și colab., 2002). Disfuncția spinotalamică produce frecvent aberații în sumația temporală cu pierderea progresivă, găsită la pacienții cu SM, probabil favorizată de blocajul conducerii de-a lungul plăcilor demielinizate. Cu timpul, durerea centrală este singurul simptom prezent al bolii și rezultatele examinării neurologice sunt normale, cu excepția disfuncției senzoriale.

Demielinizarea rădăcinilor de intrare în măduvă sau trunchi (zona de intrare a rădăcinii) cauzează durere cu caracter similar cu aceea cauzată de nevralgia de origine periferică. Durerea periferică cea mai comună central generată este nevralgia trigeminală simptomatică și care, dacă este bilaterală este aproape patognomonică SM. Alte dureri cu caracter de șoc electric și distribuție segmentară, de obicei localizată în membre sunt consecutive demielinizării rădăcinilor aferente spinale.

În trecut, durerile similare radiculalgiilor au fost o cauză comună în tabesul dorsal. În prezent ele sunt un semn de mielită H.I.V. sau SM. Acestă durere mimează durerea neuropatică periferică. Această durere neurologică este spontană, cu apariție bruscă sau în episoade de salve, care cu timpul apar la intervale mici de timp.

În câteva cazuri episoadele paroxistice care produc senzație de usturime pot sau nu survine, fluctuând în severitate. Frecvent durerea poate

fi evocată de stimuli mecanici de intensitate redusă, dând senzație de periaj sau lovire. Când zona de intrare a rădăcinii este păstrată și demielinizarea măduvei posterioare rămâne doar la nivelul coloanelor dorsale, pacienții acuză simptome deranjante, neplăcute dar nedureroase (parestezii, disestezii). Paresteziile spontane și disesteziile sunt de obicei paroxismale, mai rar sunt continue. În cazurile ușoare sunt percepute ca hipoestezie, care în realitate e un fenomen senzorial anormal și nu ca o pierdere a senzoriului. Coloanele posterioare demielinizate sunt în mod particular mecanosenzitive la mișcările capului și gâtului. O disestezie tipică provocată, denumită „semnul Lhérmitte" raportată la pacienții cu SM este ca un șoc, ca o senzație de curent electric, începând de la gât și radiind la membrele superioare, urmând mișcările gâtului. Simptomele senzoriale de acest fel sunt destul de frecvente, chiar dacă exclusive pentru SM. Se datorează descărcărilor ectopice în căile mecanosenzoriale demielinizate și este echivalentul central al paresteziilor generate de demielinizările periferice ale polineuropatiilor. Paresteziile și disesteziile sunt simptome deranjante, în special când sunt amplificate de atingere sau lovire, sau provocate de mișcare. Nu ar trebui să fie definite ca fiind dureroase din considerente de acuratețe fiziopatologică.

Pruritul este alt simptom care nu poate fi strict definit ca o durere. Este de obicei paroxismal și probabil este un simptom subestimat al SM, care a fost prima dată menționat în 1975 de OSTERMAN P.O. și colaboratorii. Este relativ rar, MATTHEWS W.B. și colaboratorii l-au depistat la 17 pacienți din 377, într-un caz a fost singurul simptom al SM. Dacă este foarte intens poate fi deranjant ducând la o scărpinare continuă, puternică cu excoriații tegumentare multiple. Pruritul neurologic nu este nici el patognomonic SM, atâta vreme cât a fost raportat în polineuropatii periferice, nevralgie herpetică, mielita HIV. În SM este probabil cu origine în disfuncția tactilă spinotalamică.

Fenomenele paroxismal-pozitive datorate demielinizării în căile motorii centrale cauzează convulsii (crize) tonice sau spasme musculare care, depinzând de durată și intensitate pot deveni extrem de dureroase. În acest caz durerea este probabil o combinație de durere musculară neuropată și nociceptivă. Crampele tonice paroxismale sau distonia pot fi spontane cu crize apărând în „ciorchine". În plus, stimularea sau mișcarea poate evoca aceste crize. Ele pot fi de asemenea anticipate de senzații neplăcute anormale, de obicei în membrul contralateral, care indică o transmitere efaptică (conducere anormală între axonii distruși) a activităților ectopice din căile spinotalamice către cele piramidale prin măduvă. În toate cazurile, durerea neuropatică este fundamental să fie abordată cu diagnosticul corespunzător tipului, localizării anatomice și cauzei durerii. De exemplu, o durere radiculară de elongare poate fi cauzată de demielinizarea zonei de

intrare sau de hernierea unui disc intervertrebal, și ar fi de un slab ajutor prescrierea unei terapii cronice, când rezolvarea specifică e cea neurochirurgicală.

O complicație neuromusculară și neobișnuită care poate cauza durere și tulburări senzoriale și care este greu de diagnosticat, dar ușor de tratat este compresia nervilor periferici provocată de postura de decubit, presiunea dată de curelele de legare sau utilizarea scaunului cu rotile. Cei mai expuși la compresie sunt nervii: ulnar, median și popliteu extern. Diagnosticul leziunii nervilor periferici este dificilă la bolnavii care în cursul bolii superlicitează simptomele neurologice. Caracterul „periferic" al simptomelor neuropate (o combinație între fenomenelele pozitive de tip fibre subțiri și groase) ar trebui să ne orienteze spre o recunoaștere temporală a cauzei lor și la un diagnostic diferențial de durere centrală tipică (unde durerea e mai des asociată cu termo-percepția anormală). Profilul temporal e deasemenea important, spre deosebire de durerea centrală de tip periferic care este de obicei episodică, în neuropatia periferică tinde să fie continuă. Diagnosticul este ghidat de identificare a unui semn Tinel pozitiv, distribuția anatomică a anomaliilor senzoriale și de eventuală asociere a unei atrofii musculare focale. Acest diagnostic e confirmat de studiile de conducere nervoasă și electromiografice.

Un grup de cercetători ai Institutului de Neurologie *C .Besta* din Milano a efectuat un studiu cu scopul de a măsura după criteriile *International Headache Society* incidența, pe durata vieții, a cefaleei și a cefaleei primare la pacienții cu SM. Au fost analizate legăturile dintre cefalee, caracteristicile clinice ale SM și terapia acestei afecțiuni, într-un studiu efectuat pe un eșantion de 137 de pacienți cu SM stabilă clinic. Un total de 88 de pacienți au raportat cefalee, 21 dintre aceștia după inițierea tratamentului cu Interferon. Incidența tuturor tipologiilor de cefalee a fost de 57,7%. Hemicrania a fost identificată la 25% din cazuri, iar cefaleea la 31,1%. De asemenea, a fost găsită o semnificativă corelație între cefalee și SM recidivantă. Cefaleea primară este des întâlnită printre pacienții afectați (D'AMICO D. și colab., 2004).

Am văzut că frecvența sindroamelor dureroase din SM se situează în jurul valorii de 65%. În Clinica de Neurologie a Spitalului de Neurologie și Psihiatrie Oradea, am efectuat în 2004 un studiu al frecvenței acestor sindroame dureroase pe un lot de bolnavi cu SM ce cuprinde 389 de bolnavi. În studiul nostru am întâlnit la bolnavii cu SM următoarele sindroame dureroase: nevralgia trigeminală la 2% dintre bolnavi, nevralgia glosofaringiană 0,5%, artralgia 26%, sindromul Lhermitte 23%, nevrita optică dureroasă 10%, spasticitatea dureroasă 60%, spasme sau crampe

musculare 15%, sindromul de polineuropatie periferică 17%, migrena 13% și osteoporoza algică 27%.

11. Tulburările psihice în SM sunt întâlnite destul de frecvent. Studii ale lui MONTREUIL și DEROUSNE (1991) arată că datorită leziunilor din emisferele cerebrale, la bolnavii cu SM sunt prezente tulburări psihice de intensitate ușoară sau moderată, atât la debut, cât și pe parcursul evoluției bolii.

Dacă tulburările cognitive par să fie în raport cu leziunile emisferelor cerebrale, patofiziologia dezordinilor afective pare mai complexă și face să intervină pe de o parte leziunile cerebrale, pe de altă parte reacțiile la boală. Efectul acestor tulburări asupra vieții cotidiene a pacienților justifică cercetarea lor sistematică, pentru a asigura o mai bună ținere sub observație și îngrijire a pacienților și a familiilor lor.

Prezența tulburărilor cognitive și emoționale în SM este menționată încă în descrierea inițială a bolii de către CHARCOT, care scria: „*există o slăbire accentuată a memoriei, concepțiile sunt lente, facultățile intelectuale și afective slăbite în ansamblul lor. Atitudinea dominantă a bolnavilor este un fel de indiferență aproape stupidă față de orice. Se întâmplă destul de des să-i vezi sau râzând prostește fără nici un motiv, sau dimpotrivă, izbucnind în lacrimi, la fel de nemotivat*".

Este curios faptul că în ciuda numeroaselor lucrări apărute pe această temă, tulburările psihice asociate SM, au fost până în ultimii ani neglijate în practica neurologică, lucru dovedit de spațiul mic care le este acordat în manualele de neurologie. Acest lucru s-a datorat și împărțirii specialității mari de neuropsihiatrie în două specialități, separate, *neurologie* și *psihiatrie*, fiecare având tendința de a se ocupa strict de domeniul său. Astfel, SM, fiind o boală care se internează la neurologie a fost neglijată de clinicienii neurologi, privind aspectele psihiatrice ale ei, iar psihiatrii s-au întâlnit tot mai rar cu bolnavi cu SM.

Mai sunt și alte motive care explică această situație: pe de o parte discordanța rezultatelor studiilor ce le-au fost consacrate, discordanță dată de diversitatea metodelor de studiu folosite și de variabilitatea eșantioanelor studiate; pe de altă parte, sentimentul că a pune accentul pe aceste tulburări în absența unei terapeutici eficiente nu face decât să agraveze situația. Totuși, în ultima vreme, sub impulsul dezvoltării psihiatriei biologice, a interesului pentru tulburările psihice asociate cu SM, s-a reușit să se precizeze mai bine importanța lor.

Existența unor deficite cognitive în SM a fost multă vreme controversată. Estimarea frecvențelor varia astfel de la 2% la 72%, aceste divergențe se

datorează unor probleme metodologice legate de instru-mentele folosite pentru a le scoate în evidență, de eșantionul studiat și de grupul de control. Totuși, frecvența tulburărilor cognitive a fost evaluată, în mod convergent, în mai multe lucrări recente, în jur de 55–60% din cazuri (REYSER J. M. și colaboratorii, 1980; TRUELLE și colaboratorii, 1987).

Deficitul intelectual evident la examenul clinic este mai rar întâlnit în SM. El este estimat la 3% din cazuri. Această cifră este apropiată de rezultatele a două studii recente: în al lui RABIMS P. V., utilizând un eșantion clinic standartizat (Mini-Menta-State- Examinatton al lui FOLSTEIN) au apărut scoruri deficitare (sub 24) în 5% din cazuri; în celălalt, al lui TRUELLE și colaboratorii (1987) a fost relevat un scor de determinare la scara de inteligență pentru adult al lui WECHSLER, WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale), semnificativ în 10% din cazuri. În realitate, cam jumătate din pacienții atinși de SM, considerați ca fiind normali din punct de vedere intelectual de către neurologi ar prezenta un deficit intelectual moderat, obiectivabil prin testele psihometrice.

Evidențierea eficiențelor cognitive depinde, de fapt, de testele utilizate și de criteriile rezultate pentru a le defini. Astfel, lucrările care au utilizat W.A.I.S., instrumentul cel mai adesea folosit pentru a măsura performanțele inctelectuale, au găsit rezultate globale care rămâneau în limitele normalității, atunci când nu erau comparate cu cele ale unei populații martor. În schimb, studiile ce comparaseră scorurile metodei W.A.I.S. obținute de pacienții prezentând SM, cu cele ale unei populații control, au apărut rezultate semnificative inferioare la primii (CALLANAN M. N. și colaboratorii, 1989). Aceste discordanțe sunt explicabile, pe de o parte, prin caracterul în mod obișnuit moderat al deficitelor și pe de altă parte, prin faptul că ele nu sunt observate la toți pacienții, așa cum arată lucrarea lui TRUELLE (1987), în care scorurile obținute la W.A.l.S. erau conform cu rezultatele așteptate în funcție de nivelul cultural la 54% din cei 41 de pacienți, în timp ce la cei 46% de pacienți rămași ele erau deficitare în mod global. În afară de aceasta, inteligența generală măsurată prin W.A.I.S., pare a fi mai bine păstrată, în timp ce deficitele cele mai accentuate ar fi legate, pe de o parte de probele de performanță (proba de cod fiind cea mai atinsă) și pe de altă parte de gândirea discursivă, raționamentul abstract, explorate de teste cum ar fi *Kategory Test*, *Wisconsin Card Sorting Test* sau *Levin Concept Formation Test*. Toate aceste teste sunt prea extinse pentru a le descrie tehnica. Dintre toate aceste teste *Mini-Mental Test* este cel mai simplu și la îndemână. „Mini-testele“ sunt mult mai simple și subiecții „normali“ trebuie să obțină nota maximă. Rapiditatea și simplititatea testului permit să se procedeze la evaluare, fără a avea competență psihologică deosebită. Considerăm

deasemnea că testul W.A.I.S. este necesar a fi descris, datorită folosirii lui mai frecvente.

Scara de inteligență a lui WECHSLER pentru adulți (testul W.A.I.S.) este o scală compozită, etalonată pe vârstă, destinată inițial să măsoare inteligența. Acest test cuprinde 11 subteste reprezentate în 2 scale:

1) scală verbală (informație, înțelegere, aritmetică, similitudini, memoria cifrelor, vocabular),

2) scala de performanțe (coduri, complement de imagini, cuburi, aranjament de imagini, asamblare de obiecte).

Rezultatele obținute la acest test pot fi judecate în funcție de două aspecte; analiza cantitativă și analiza calitativă; analiza cantitativă permite (după transformarea notelor luate în note standard și în note standard pe vârstă) determinarea, în afara coeficientului intelectual verbal și a coeficientului intelectual de performanță, de coeficientul de deteriorare calculat în felul următor:

$$\frac{\textit{sumă teste (1)} - \textit{sumă teste (2)}}{\textit{sumă teste (1)}}$$

Valoarea predictivă a coeficientului de determinare rămâne slabă în neuropsihologie, în special pentru deficitele ușoare. Mai interesantă este analiza calitativă a rezultatelor, diferitele strategii aplicate, a tipului de erori comise de pacienți la fiecare subtest. Așadar, numai după o observare și după o analiză fină, și după confruntarea rezultatului testului W.A.I.S. cu acelea obținute la alte probe, va putea psihologul specializat în folosirea acestei scări compozite pe de o parte și în neuropsihologie pe de altă parte să evalueze tipul și importanța tulburărilor cognitive.

Cea mai mare parte a studiillor nu au găsit o corelație între tulburările intelectuale și durata bolii, deși deficitele cognitive se agravează cu evoluția bolii. Se știe că tulburările intelectuale puteau fi simptomele inaugurale în SM, dar acest fapt era considerat ca excepțional. Lucrările recente au evidențiat precocitatea tulburărilor intelectuale. Astfel, ele erau prezente la pacienți a căror boală evolua de mai puțin de doi ani și chiar la pacienții ce nu prezentau decât o nevrită optică, într-o proporție analogă celei observate la pacienții purtători a unor SM, formă diseminată (LYON-CAEN O., 1968). Totuși, ele erau mai puțin importante la subiecții ce prezentau o atingere neurologică izolată decât la cei care erau atinși de o SM diseminată. Nici o corelație nu a putut fi observată între atingerea intelectuală și gradul handicapului neurologic, vârstă, sex sau nivel cultural. În schimb se poate stabili o corelație între intensitatea deficitelor pshice și volumul ventriculilor

cerebrali vizualizați prin scanner, atrofia corpului calos, aria extensiei leziunilor demielinizate, obiectivate prin rezonanță magnetică nucleară și deasemenea, cu scăderea metabolismului cerebral măsurat prin tomograf computerizat cu emisie de pozitroni. Anumiți autori au sugerat că deficitele intelectuale ar putea fi în raport, fie cu prezența unor plăci latente neurologic, fie cu o perturbare a activităților regiunilor frontale, legată de localizarea preferențială a plăcilor în regiunile periventriculare, apropiindu-se astfel de conceptul de „demență subcorticală". Alții au subliniat existența unei încetiniri a procesului de informație, care ar putea fi la originea deficiențelor observate (LITVAN și colaboratorii, 1988).

a) Tulburările de memorie sunt fără îndoială cele mai frecvente și cele mai studiate. Aproximativ 60–80% din bolnavii cu SM au tulburări mnezice. Bolnavii cu SM prezintă un coeficient mnezic inferior cu 10 puncte, în raport cu populația control, potrivit scării de memorie a lui WECHSLER. Diferite studii au evidențiat o diminuare a capacității de învățare a unui material verbal sau non-verbal, care ar fi legată de o dificultate de încifrare semantică sau de o perturbare a memoriei de lucru și un deficit al memorizării de durată, în timp ce memoria imediată pare păstrată. În formele progresive de SM au fost observate alterări ale capacităților de recunoaștere.

Tulburările de memorie nu par mai clar corelate cu severitatea handicapului neurologic măsurat cu scara KURZTKE, nici cu durata bolii, deși unele studii au subliniat accentuarea lor în cursul evoluției bolii. Studiile de grup maschează eterogenitatea populației. Astfel RAO S. și colaboratorii au distins trei grupe de pacienți: unii prezentau performanțe mnezice normale, ceilalți aveau tulburări mnezice moderate, adesea asociate cu o depresie, ultimii prezentau tulburări de memorie accentuată care erau asociate cu perturbări ale altor funcții cognitive, într-un tablou de deteriorare intelectuală globală. Cele trei grupe nu se deosebeau în funcție de durata sau severitatea bolii. Aceste date au fost confirmate într-un studiu efectuat de JENNEKENS-SCHINKEL A. și colaboratorii (1990), pe pacienți cu distanță între pusee. În acest studiu, 56% din pacienți prezentau performanțe similare cu subiecții de control. Din cei 44% rămași (17 pacienți), 2 erau amnezici, iar 5 prezentau deficite cognitive, în special în probele de învățare auditivo-verbale. Tulburările de memorie ar fi legate de o încetinire a proceselor de tratament al informației, evidențiat cu un test special.

Studiul tulburărilor cognitive a fost până în prezent axat pe tulburările de memorie și tulburările intelectuale.

Despre performanțele vizuo-spațiale sau lingvistice există date puține sau deloc. Studiile care explorează procesele atenționale întâmpină dificultăți

importante: o alterare a performanțelor atenționale vizuale și auditive a fost totuși considerată ca o dată majoră în înțelegerea tulburărilor cognitive. O tulburare a organizării dinamice gestuale a fost deasemenea evidențiată, întărind ipoteza existenței unei disfuncții a regiunii frontale, aflată la originea tulburărilor cognitive.

b. Tulburările timice și emoționale sunt mai greu de studiat, datorită, în primul rând variabilității terminologiei folosite pentru a le descrie. În lucrările studiate am găsit trei tipuri de fenomene legate de tulburările timice și emoționale: euforia, râsul și plânsul spasmodic și depresia. Unii autori mai descriu o stare numită labilitatea emoțională și incontinența afectivă.

b1. Euforia este modificarea de dispoziție cea mai clasică și cea mai întâlnită la bolnavii cu SM. Euforia bolnavului cu SM poate fi definită ca o stare de bună dispoziție, de fericire, de bine, în care pacientul apare senin și vesel, se descrie ca fiind sănătos, este optimist în ceea ce privește viitorul. Această stare se deosebește de labilitatea emoțională a râsului spasmodic, întrucât este vorba de o dispoziție permanentă. Nu este însoțită de nici o pierdere a ideilor, nici de hiperactivitate, ca în stările hipomaniacale.

Euforia contrastează cu o bună cunoaștere a bolii și a handicapului, ceea ce merge împotriva unui proces de apărare psihologică de ordinul refuzului. Acest simptom a fost înregistrat în 7–18% din cazurile de SM. Este corelat cu prezența unor tulburări cognitive, durata bolii, o evoluție progresivă și existența unei dilatații a ventriculilor cerebrali, element care sugerează originea lui neurologică, dovedită și de gravitatea lui în formele spinale pure ale SM. În studiul lui RABINS și colaboratorii, pacienți euforici prezentau totuși același grad de suferință emoțională ca și subiecții non-euforici. Acest lucru poate fi interpretat ca o discordanță între comportamentul emoțional spontan și reactivitatea emoțională care poate evoca o disconexiune frontală.

b2. Depresia este descrisă ca simptom întâlnit în SM, în lucrări mai recente. Studiul ei ridică probleme metodologice deosebit de delicate, care privesc validitatea definițiilor depresiei și instrumentele folosite pentru a măsura simptomatologia depresivă la pacienții purtători de leziuni organice cerebrale, a căror semiologie o copiază parțial pe aceea a depresiilor primare. Frecvența depresiei variază astfel de la 6% până la 54% la bolnavii cu SM. În lucrarea lui JOUVENT R. și colaboratorii (1989), existența unei depresii, definită prin criteriile D.S.M. III, a fost observată la 58% din pacienții a căror boală evolua de mai puțin de doi ani și 17% din pacienții a căror boală era mai veche de doi ani. Severitatea simpto-matologiei depresiei, măsurată cu scara lui HAMILTON, era de asemenea mai accentuată la pacienții a căror boală era mai recentă. Depresia este de obicei moderată, pacientul fiind

iritabil, descurajat, neliniștit, agitat. Închiderea în sine, sentimentul de vinovăție, dezinteresul, sunt mai rare. Sinuciderea a fost observată la 2–5%.

Au fost propuse mai multe ipoteze pentru a explica depresia asociată SM. Ipoteza unei coincidențe se lovește de o mai mare frecvență a depresiei la acești pacienți, decât la populația generală și de absența predispozițiilor familiale. Studiul lui RABINS și colaboratorii (1986) menționează totuși o frecvență anormal ridicată de psihoză bipolară la pacienții cu SM. Ipoteza cea mai veche consideră depresia din SM ca o reacție pshilogică, ca o reacție la boală. Recent, mai multe cercetări invocă originea endogenă (biologică) a depresiei, fiind legată de leziunile cerebrale din SM. În favoarea acestei teorii pledează următoarele:

– frecvența depresiei este mai mare la bolnavii ce prezintă leziuni ale sistemului nervos central decât la populația generală sau la bolnavii al căror handicap nu este în raport cu leziuni ale sistemului nervos central (afecțiuni neuromusculare sau spinale), dar trebuie notat că aceste afecțiuni nu au caracterul brutal și imprevizibil al puseelor de SM și că imaginea acestor boli este diferită de cea a SM, în anturajul bolnavilor. Depresia este deasemenea rară în formele spinale pure ale SM;

– Depresia poate preceda apariția manifestărilor clinice neurologice;

– Apariția depresiei nu este corelată cu durata bolii, nici cu severitatea handicapului neurologic, dar potrivit lucrării lui JOUVENT și colaboratorii (1988), ea ar fi mai frecventă la începutul evoluției;

– Simptomatologia depresivă este mai accentuată în timpul puseelor bolii decât în perioadele de atenuare, dar acest argument este ambiguu, căci accentuarea acestei simptomatologii poate rezulta prin descurajare și spaimă. Până în prezent, nici un studiu nu a fost consacrat în mod special tratamentului depresiei asociate sclerozei multiple.

b3. Râsul și plânsul spasmodic. Au fost deja semnalate în SM încă de către CHARCOT. Adesea râsul și plânsul spasmodic sunt confundate cu labilitatea emoțională.

În sensul propriu, acești termeni desemnează accese spasmodice de râs sau plâns, care survin la cea mai mică stimulare afectivă și pe care pacientul le poate cu greu explica, întrucât ele nu sunt însoțite de trăire subiectivă, de care ele pot să fie disociate (bolnavul spune că este trist în cursul unui acces de râs). Nu este vorba de un fenomen pur motor, întrucât declanșarea lui este doar emoțională, ci este vorba de o veritabilă disociere atingând exprimarea emoției (corespondentul facial) și semtimentul încercat de pacient. Prin acestea, râsul și plânsul spasmodic se deosebesc de labilitatea și de hiperexpresivitatea emoțională, pe care le vom descrie mai târziu, în care nu există disociere între emoția încercată de pacient și ceea ce

observă examinatorul. Acest simptom este considerat de origine neurologică, întâlnindu-se în 7–10% din cazurile de SM și ar necesita prezența unor leziuni bilaterale, în special pontine. Poate fi ameliorat destul de bine prin doze mici de amitriptilină (25–75 mg/zi).

c. Labilitatea emoțională și incontinența afectivă. Sunt adesea confundate cu râsul și plânsul spasmodic, sau descrise în cadrul depresiei. În realitate, ele survin independent și nu sunt corelate cu depresia. Două studii, folosind metodologii diferite au arătat frecvența acestui tip de tulburări emoționale. Primul studiu al lui LYON-CAEN O. și colaboratorii (1986), folosind scala de dispoziție depresivă a lui JOUVENT și colaboratorii, a arătat prezența la 50% din pacienți, a unui factor de hiperexpresivitate emoțională, cuprinzând următoarele: incontinență afectivă, labilitate emoțională și hipersensibilitate la stimuli. Al doilea studiu al lui TRUELLE și colaboratorii, utilizând scala A.M.D.P. (Asociația de Metodologie și Documentație în Psihiatrie) a găsit la 57% din pacienți, existența unei stări disforice caracterizate prin tensiune, iritabilitate, incapacitate de a controla dispoziția.

În aceste două studii, tulburările emoționale erau colaborate cu atingerea cognitivă, ceea ce sugera originea lor organică.

Studiul lui RABINS și colaboratorii (1986) nu scoate în evidență același lucru, ci pledează în favoarea unei predispoziții psihologice. Este cu atât mai dificil să separi ceea ce este consecință a bolii de tulburările personalității anterioare, cu cât un anumit număr de fapte pledează în favoarea existenței unei componente psihosomatice în SM. Astfel QRAITT și colaboratorii (1988) au arătat că 70–80% din subiecții prezentând SM trăiseră, în anul care preceda apariția bolii, de 2 ori mai multe evenimente purtătoare de o puternică încărcătură emoțională, decât subiecții de control.

Un procentaj asemănător a fost găsit evaluând influența factorilor de stress asupra declanșării puseelor. Altfel spus, ar exista o legătură între viața emoțională a subiectului și expresia clinică a bolii, independent că este vorba de apariția sau evoluția ei. Această ipoteză găsește un sprijin în demonstrarea influenței situațiilor de stress asupra reacțiilor imunologice. Cu toate acestea nici un studiu publicat nu furnizează elemente ce permit să se evalueze influența diferitelor elemente care intervin în situația de stress (natura surselor de stress, vulnerabilitatea psihologică, natura reacțiilor subiectului în fața situațiilor de stress, suportul social etc.)

Mai multe studii au subliniat totuși influența benefică a psihoterapiilor asupra evoluției bolii la anumiți bolnavi cu SM. De aceea, am dezvoltat mai pe larg în această lucrare partea cu tulburările psihice, psihoterapeutul având la îndemână să cunoască toate posibilitățile de tulburări la bolnavii cu SM.

Sigur că asupra studiilor prezentate aici putem avea și unele mici rezerve, ca: 1) acestea se bazează pe serii mici de pacienți examinați în centre universitare și se ignoră frecvența reală a tulburărilor psihice în rândul populației generale; 2) Este vorba de studii transversale, fiind astfel posibil ca anumite tulburări să poată regresa la o anumită distanță de pusee. Pentru a stabili mai bine corelația între aceste tulburări și evoluția bolii sunt necesare studii longitudinale; 3) este necesar astăzi să corelăm tulburările psihice cu severitatea și localizarea leziunilor obiectivate de rezonanța magnetică nucleară. Dacă această confruntare clinico-radiologică poate părea suficientă pentru înțelegerea tulburărilor cognitive, lucrul nu este valabil pentru tulburările afective. Dacă este important să fie scoasă în evidență participarea leziunilor organice în tulburările afective, înțelegerea lor și tratamentul, necesită luarea în considerație a tuturor parametrilor succeptibili de a interveni în apariția lor: antecedente personale și familiale, personalitate anterioară, suport social, modalități de adaptare. Este foarte important cum folosim metodele de investigații psihologice la pacienții purtători de leziuni cerebrale. Explorarea tulburărilor la un nivel mai elementar decât la subiecții normali trebuie să fie în atenția psihologilor. În ciuda tuturor acestor incertitudini mici, dar numeroase, nu se mai poate ignora importanța tulburărilor cognitive și timice la bolnavii cu SM. Aceste tulburări pot, la anumiți bolnavi, să fie responsabile de dificultăți de adaptare în muncă sau în familie, mai importante decât cele pe care le antrenează un handicap neurologic. Scoaterea lor în evidență și analiza lor permit ca acești pacienți și familiile lor sa poată fi ajutați mai bine.

În Oradea există un Centru de Zi pentru SM, frecventat de un grup de 46 de bolnavi cu SM. Am efectuat un studiu pentru depistarea tulburărilor psihice la acești bolnavi. Am studiat frecvența anxietății, depresiei, riscului suicidar și tulburărille cognitive. Subiecților li s-au dat instrucțiuni pentru completarea cât mai sinceră a bateriei de teste, fără limită de timp impusă (exceptând testul de memorie).

S-a utilizat o baterie de teste care cuprinde: scala de anxietate (STAI), scala de depresie Beck, BDI, scala riscului suicidar (chestionarul pentru lipsa de speranță BHS) și testul de memorie (deficit mnezic) Rey.

Urmărind rezultatele obținute de pacineți la testul pentru depistarea anxietății observăm că 34,8% dintre ei suferă de anxietate, iar 65,2% din ei nu au tulburări de tip anxios. Dintre pacienții cu anxietate 8,7% au un grad moderat al anxietății, iar 26,1% un grad ridicat. Gradul ușor și sever de anxietate nu se întâlnește la nici un bolnav.

Scala de depresie a depistat că 65,2% din bolnavii noștri suferă de depresie, din care cu depresie ușoară 13,0%, depresie moderată 26,1%,

depresie severă 26,1% și nici unul cu depresie crescută. La 34,8% nu s-au depistat semne de depresie.

În ceea ce privește riscul suicidar la 60,9% din bolnavi, acesta este prezent în felul următor: 13,0% în grad ușor, 39,1% moderat și 8,8% sever. Pacienții fără risc suicidar sunt în proporție de 39,1%.

Deficit mnezic prezintă 91,3% din bolnavii noștrii, după cum urmează: ușor 34,8%, moderat 30,45%, crescut 13,0% și sever 13,0%. Doar 8,7% din bolnavi nu au tulburări cognitive.

Toate tulburările psihice depistate la bolnavii cu SM din Centrul de Zi SM Oradea sunt în procente mai ridicate decât cele din literatura de specialitate. Aceasta din cauză că lotul nostru de bolnavi este alcătuit din bolnavi cu vechime a bolii de peste 5–10 ani, știindu-se că odată cu evoluția în timp a SM, tulburările psihice sunt mai frecvente.

BĂJENARU O. și colab. (2004) face o sistematizare a simptomatologiei SM.

Manifestările clinice mai sugestive ale SM pot fi grupate astfel:

1. Simptome senzitive sub formă de: parestezii, dureri și semnul Lhermitte;
2. Simptome motorii reprezentate de deficitul motor de tip piramidal, spasticitate și contracții spastice;
3. Simptome vizuale datorită nevritei optice care se manifestă prin pierderea monoculară a vederii, însoțită destul de des de durere și scotom central;
4. Simptome cerebeloase cu ataxie, tulburări de coordonare, tremurătură de tip cerebeloasă, dizartrie cerebeloasă;
5. Simptome date de lezarea trunchiului cerebral: diplopie, dizartrie, disfonie, disfagie, parestezii faciale, pareză facială, oftalmoplegie internucleară, nevralgie trigeminală și vertij;
6. Alte simptome, care mai frecvent apar în stadiile mai tardive ale SM: crize paroxistice cu durată de secunde sau minute, care apar repetat timp de mai multe săptămâni, tulburări sfincteriene, tulburări sexuale și tulburări psihice.

B. Diagnosticul clinic al SM

Diagnosticul clinic al SM a suscitat multe discuții între mulți clinicieni neurologi, fiecare din ei având păreri multiple despre criteriile de diagnostic clinic. Înainte de a discuta aceste criterii propunem să definim principalele stări clinice ale unor SM: *puseul, remisiunea* și *progresivitatea*.

Un *puseu* este definit de apariția unor simptome sau a unor semne neurologice cu sau fără confirmare obiectivă, ce durează cel puțin 24 de

ore, sau de agravarea sau reapariția unor simptome și a unor semne ce regresaseră, se stabilizează sau se ameliorează cel puțin o lună.

O *remisiune* este o ameliorare demonstrată și durabilă (timp de o lună cel puțin), a unor simptome sau a unor semne ce au durat cel puțin 24 de ore. O *progresie* corespunde unor evoluții a bolii caracterizată de un handicap crescând cu majorarea semnelor, fără stabilizare de cel puțin 6 luni.

CHARCOT, în 1896 a fost primul care a propus 4 criterii clinice pentru diagnosticul SM. Această tetradă este reprezentată de: *mers cerebelo-spastic, nistagmus, vorbire sacadată* și *tremor intențional*. De-alungul anilor clinicienii au sintetizat simptomele SM în trei mari sindroame: *piramidal, cerebelos* și *vestibular*, dar prezența acestor trei sindroame nu înseamnă diagnostic sigur de SM. Sindroamele respective se găsesc concomitent și în alte afecțiuni neurologice.

După consultații multiple la diferite simpozioane internaționale, BAUER (1980) a propus diferite criterii clinice de diagnostic în funcție de stadiul clinic al bolii.

Astfel am avea:

1) SM verificată la examenul anatomic.
2) SM definită clinic:
   a - evoluție cu pusee și remisiuni de cel puțin două ori, separate de cel puțin o lună interval;
   b - progresie lentă sau în pusee repetate întinzându-se pe cel puțin șase luni;
   c - semne neurologice obiectivizate care se pot datora a cel puțin două localizări anatomo-patologice de atingere a substanței albe din sistemul nervos central.
   d - modificări caracteristice în lichidul cefalo-rahdian:
   - creșterea gamaglobulinelor cu prezența benzilor oligoclonale;
   - sinteza imunoglobulinei G în sistemul nervos central și identificarea creșterii nivelului acesteia în lichidul cefalorahidian;
   - creșterea mononucleelor în LCR;
   e - debutul simptomelor între 10-50 ani;
   f - lipsa altor explicații neurologice mai bune;
3) SM clinic posibilă (subgrup posibil la primul episod):
   a - descrierea de pusee și remisiuni cu semne sugestive de SM, fără a avea obiectivizarea unor semne de boală neurologică care atinge diseminat substanța albă;

b - simptome obiective documentate ale unui singur puseu cu semne de boală neurologică, care atinge diseminat substanța albă, cu remisiune bună, urmate de semne și simptome variabile;

c - modificări patologice ale LCR, dar fără a avea profil obligator pentru SM;

d - nici o explicație mai bună neurologică;

4) SM clinic posibilă (subgrup posibil la primul puseu)

a - descriere de pusee și remisiuni fără documentare prin semne obiective;

b - semne neurologice obiective descrise ca o singură localizare patologică în sistemul nervos central;

c - LCR modificat, dar nu caracteristic pentru SM;

d - o nevrită optică retrobulbară monosimptomatică;

e - nici o altă explicație neurologică mai bună;

Observăm că între criteriile date de BAUER sunt și criterii paraclinice, prin urmare este vorba de un diagnostic clinic și paraclinic. De multe ori medicii opereeză mai ușor și mai rapid numai cu criterii clinice mai ales că unele din investigațiile paraclinice sunt inabordabile pentru unele spitale. Astfel, criteriile lui MC DONALD și HALIDAY (1977) ni se par la îndemână tuturor medicilor. După aceste criterii, SM poate fi:

1) SM suspectă cu un singur puseu evocator, cu sau fără semne de leziune neurologică.

2) SM posibilă cu două subgrupe:

a - posibilă în debut;

b - posibilă în evoluție;

3) SM certă clinic.

4) SM confirmată prin diagnostic stabilit necroptic.

SM posibilă cuprinde:

- un episod sugestiv de SM;
- evidențierea a cel puțin două leziuni al sistemului nervos central;
- excluderea altor cauze pentru leziunile evidențiate;

SM certă clinic înseamnă:

- vârsta între 10–50 de ani;
- simptome caracteristice bolii;
- evoluție de cel puțin 1 an;
- anamneza arată cel puțin două pusee și remisiuni;
- evidențierea a cel puțin două regiuni ale sistemului nervos atinse de demielinizare;
- leziunile să fie predominante în substanța albă;

În 1991 MENAGE P., LEBIEZ P. E. și LYON-CAEN O. propun diagnosticarea clinică a SM pe baza asocierii a patru criterii pur clinice.

1) Primul criteriu este diseminarea semnelor clinice în timp și spațiu. Aceasta înseamnă că este necesară evoluția semnelor în timp (apariția a cel puțin două pusee separate de un timp liber de mai mult de o lună) și răspândirea lor în spațiu (atingerea a cel puțin a două regiuni anatomice distincte). Acest prim criteriu este esențial în diagnosticarea SM.

Cu titlu de exemplu, un tablou neurologic caracterizat prin apariția unei parapareze regresive, apoi urmată de furnicături ale membrelor inferioare, corespunde unei singure leziuni în termeni de topografie, chiar dacă are două pusee.

Apariția unei scăderi a acuității vizuale, apoi 6 luni mai târziu, a unei paralizii faciale periferice sunt rezultatul a două leziuni. În sfârșit apariția simultană a unei amețeli și a unor tulburări sfincteriene este expresia a două leziuni în cursul unui singur puseu.

2) Vârsta apariției bolii este al doilea criteriu. Marea majoritate a SM (80%) debutează între 25–40 de ani; vârsta influențează valoarea diagnosticului și calitatea simptomatologiei. Apariția, de exemplu a unei scăderi unilaterale a acuității vizuale la o femeie tânără este forte sugestivă pentru diagnostic. Dimpotrivă, o tulburare omologă la o femeie de 60 de ani trebuie să ne orienteze spre alte cauze posibile (vasculare în special). Să adăugăm la aceasta că simptomatologia variază după vârsta de debut a SM. Astfel tulburările vizuale, oculomotorii, cerebeloase și vestibulare sunt relevatorii la un subiect tânăr și evoluția lor este regresivă în 80% din cazuri. După 45 de ani, SM debutează adesea în mod insidios, prin tulburări motorii ale membrelor inferioare, evoluând în mod progresiv (50% din cazuri). Pe de altă parte, într-o tranșă de vârstă dată, anumite simptome au valoare mai mare decât altele în stabilirea diagnosticului. Există o oarecare ierarhie simptomatică: o neuropatie optică retrobulbară sau o oftamolplegie intranucleară au o valoare mai mare în ceea ce privește stabilirea diagnosticului, decât o parapareză.

3) Al treilea criteriu este legat de necesitatea ca semnalele să dovedească predominanța leziunilor în substanța albă. Din punct de vedere clasic, simptomatologia este reflectarea topografiei leziunilor care afectează regiunile bogat mielinizate (nervul optic, cerebelul, măduva spinării). Apariția precoce a unor semne legate de o atingere a substanței cenușii (afazie, epilepsie) este rară (1%) și trebuie să ne ducă cu gândul la un alt diagnostic. Totuși, în cursul evoluției, această regulă utilă nu se mai aplică, leziunile întinzându-se dincolo de substanța albă. Astfel, o epilepsie survine în 4–5% din cazuri după mai mulți ani de evoluție.

4) Excluderea celorlalte diagnostice posibile este al patrulea criteriu. Este vorba de o regulă formală pe care forța obișnuinței nu trebuie să ne facă să o încălcăm. Greșala ar fi, să punem prin exces diagnosticul de SM, dacă am considera de exemplu ca pusee niște simptome senzitive trecătoare. Altfel spus, este mai bine să punem diagnosticul de SM în lipsă de altceva, decât din exces.

Este știut că răspândirea temporală și spațială a semnelor nu este proprie SM și alte afecțiuni pot purta aceeași mască simptomatică și evolutivă. Vom descrie toate acestea la capitolul diagnostic diferențial.

Asocierea a patru criterii clinice ar fi suficientă, după cum se vede la punerea diagnosticului de SM. Dificultățile diagnostice apar în momentul în care unul sau mai multe din aceste criterii lipsesc. În aceste cazuri trebuie neaparat să recurgem la examinările complementare, paraclinice. Nici aplicarea investigațiilor paraclinice la toate cazurile de SM nu este strict obligatorie. Atitudinea practică trebuie să fie mai nuanțată. Aplicarea tuturor investigațiilor paraclinice nu-și au rostul, atunci când boala evoluează de mai mulți ani și când examenul clinic aduce dovada diseminării lezionale. Adesea, examenele complementare sunt un lux pentru clinician, o încercare pentru bolnav și o cheltuială în plus pentru asigurările sociale. Această regulă, de a face investigațiile paraclinice în întregime, trebuie să fie respectată la începutul bolii sau când simpto-matologia bolii pare focală, progresivă, sau când există o atipie ținând de vârsta debutului, de calitatea simptomelor sau cu ocazia încercărilor terapeutice noi.

Am văzut că este posibil să precizăm dacă boala este sigur determinată sau posibilă. Diagnosticul poate fi asigurat grație clinicii (SM deteminată clinic sau cu ajutorul examenelor complementare). Diagnosticul poate fi considerat ca posibil în aceleași condiții. S-a recurs din ce în ce mai des la clasificarea diagnostică al lui POSER și colaboratorii (1983), îmbunătățită de CHOFFLON M. (1993). Această clasificare diagnostică include pentru diagnosticarea SM și examinările biologice, electrofiziologice și radiologice. Este vorba de o contribuție la diagnosticare a investigațiilor paraclinice și este clar că aceste examene nu permit niciodată stabilirea diagnosticului doar prin ele însele. Nu stabilim un diagnostic de SM în urma descoperirii de anomalii ala rezonanței magnetice nucleare de exemplu, la un subiect care nu a avut niciodată nici cea mai mică manifestare neurologică.

Obiectivul acestei clasificări este dublu. Primul este folosirea unui limbaj comun, care să permită medicilor și cercetătorilor aflați în fața bolii să se refere la definiții precise, atât în ceea ce privește alura evolutivă a bolii cât și pentru gradul de certitudine a diagnosticului.

Al doilea motiv este identificarea unei grupe speciale de SM denumită „SM determinată cu ajutorul examenelor complementare (paraclinice)“. În

acest cadru, se găsesc SM în care istoria clinică se limitează la un puseu sau două și în care examenul clinic nu arată adesea decât un semn de localizare.

Clasificările diagnostice ale lui POSER și ale lui CHOFFLON M. folosesc următoarele criterii: numărul puseelor, numărul leziunilor clinice și paraclinice, precum și prezența benzii oligoclonale sau creșterea imunoglobulinei G în lichidul cefalorahidian.

Iată clasificarea:

Grupa A – definită clinic are două forme

A1 – când se pun în evidență două pusee și două leziuni în sistemul nervos central cu determinări clinice;

A2 – când se pun în evidență în anamneză două pusee clinice, o leziune cu determinare clinică și o modificare paraclinică;

Grupa B – definită cu ajutorul examinărilor paraclinice are trei forme:

B1 cu două pusee în anamneză, o modificare lezională clinică sau o modificare paraclinică și prezența obligatorie a benzilor oligoclonale sau creșterea imunoglobulinei G în LCR;

B2 – cu un puseu în antecedente, două leziuni clinice și prezența benzilor oligoclonale sau creșterea imunoglobulinei G în LCR;

B3 – cu un puseu clinic, o leziune clinică și o modificare paraclinică precum și prezența benzilor oligoclonale sau creșterii imunoglobulinei G în LCR;

Grupa C – posibilă clinic are tei forme:

C1 – cu două pusee și o leziune clinică;

C2 – un puseu și două leziuni clinice ;

C3 – un puseu, o leziune clinică și o modificare paraclinică;

Grupa D – probabilă cu ajutorul examenelor paraclinice are o singură formă:

D1 – cu două pusee în antecedente și prezența obligatorie în LCR a benzilor oligoclonale sau a creșterii imunoglobulinei G

Încercările terapeutice, neputându-se aplica decât la SM determinată, adică formelor A1, A2, B1, B2, B3 este clar că dacă avem de demonstrat eficacitatea unui produs asupra cursului evolitiv al SM, o putem face pe aceste forme clinice, dar cu mare greutate. De aceea s-a ivit necesitatea unor noi criterii de diagnostic al SM.

C. Noile criterii de diagnostic al SM, recomandate de Grupul Internațional pentru Diagnosticarea SM

Deoarece nici un semn clinic sau paraclinic nu poate stabili singur diagnosticul de SM, criteriile de diagnostic trebuie să includă o combinație de examinări clinice și paraclinice (SCHUMACHER F. A. și colab., 1965;

POSER C.M. și colab., 1983). Ultima revizuire a criteriilor de diagnostic a SM a avut loc în 1982 (POSER C.M. și colab., 1983). Atunci gradele de certitudine a diagnosticului au fost identificate prin categorii diferite, mergând de la diagnostic sigur clinic, la *SM sigură* pe baza explorărilor de laborator, *SM probabilă clinic* și *SM probabilă* pe baza datelor de laborator, după cum am văzut mai înainte.

În luna iulie 2000 s-a întrunit la Londra Grupul Internațional pentru Diagnosticarea SM, sub auspiciile Societății Naționale de SM din SUA și ale Federației Internaționale a Societăților de SM, pentru a reevalua criteriile de diagnostic existente și pentru a recomanda, la nevoie, modificările ce s-ar impune. Grupul a încercat să creeze criterii de diagnostic care să fie folosite de către medicii practicieni și care să poată fi și adaptate și pentru stadiile clinice. Grupul și-a mai propus integrarea RMN în schema globală de diagnostic, din cauza sensibilității sale unice față de modificările patologice și elaborarea unei scheme pentru diagnosticul SM primar progresive (caracterizată prin absența recăderilor sau a remisiunilor după debut), deoarece nici unul dintre aceste aspecte nu era suficient definit sau integrat în criteriile existente. Grupul a mai încercat, de asemenea, să clarifice anumite definiții folosite frecvent în diagnosticul SM și, pe cât posibil, să simplifice clasificarea și descrierile diagnostice. În procesul de redefinire a criteriilor diagnostice, pentru a reflecta progresele în înțelegerea bolii și noile tehnologii, grupul a dorit să păstreze cât mai mult din trăsăturile utile ale criteriilor deja existente. Concluziile generale ale dezbaterii au fost următoarele:

1. Obținerea dovezii obiective a diseminării în timp și spațiu a leziunilor tipice de SM este esențial pentru un diagnostic sigur, ca și excluderea altor explicații mai bune pentru semnele clinice.

2. Dovezile clinice depind în primul rând de semnele clinice stabilite obiectiv; relatări anamnestice ale unor simptome pot conduce la suspiciunea de boală, dar nu pot fi suficiente pentru diagnosticul de SM. Totuși, diagnosticul de SM pe dovezi clinice rămâne posibil dacă există dovada diseminării în timp și spațiu a leziunilor.

3. Explorările imagistice și de laborator, inclusiv RMN, analiza LCR și potențialele evocate vizuale (PEV), pot completa diagnosticul clinic și pot fi esențiale în stabilirea diagnosticului, acolo unde examenul clinic singur nu permite stabilirea acestuia. Explorările paraclinice au limitele lor de sensibilitate și specificitate, dar dintre ele, cele imagistice sunt considerate cele mai specifice și sensibile în diagnosticul SM. Deoarece LCR aduce și alt tip de informații (despre inflamație, modificări imunologice), poate fi util în situațiile în care tabloul clinic este atipic, sau se întrunesc criteriile imagistice de diagnostic.

PEV pot furniza sprijin suplimentar, mai ales în situațiile în care modificările la RMN sunt puține (de exemplu la pacienții cu SM primar progresivă cu mielopatie progresivă) sau în care modificările la RMN au mai mică specificitate (de exemplu la pacienții vârstnici cu factori de risc pentru boală ischemică microvasculară) sau la pacienții cu modificări radiologice ce nu satisfac criteriile de specificitate RMN pentru diagnostic. Alte tipuri de potențiale evocate sunt considerate ca fiind puțin utile în diagonsticul SM.

4. La capătul unei evaluări diagnostice, un individ este de obicei clasificat ca având SM, fie ca neavând boala. Un pacient cu tabloul clinic negativ care nu a fost încă evaluat sau a cărui evaluare întrunește una, dar nu toate criteriile necesare este considerat ca având „SM posibilă". Subcategoriile care definesc tipul de studii folosite în operațiunea de diagnosticare („sigur clinic", „sprijinit de datele de laborator", etc) nu mai sunt necesare.

Pentru a clarifica termenii ce vor fi utilizați pe mai departe în diagnosticul SM, grupul a revizuit definițiile utilizate în criteriile de diagnostic mai vechi.

Primul termen pus în discuție a fost *atacul*. Atacul (exacerbarea, recăderea) este un episod de modificări neurologice similare celor întâlnite în SM, atunci când studiile clinico-patologice au stabilit că leziunile cauzatoare sunt de natură inflamatorie sau demielinizantă. Deși au existat unele divergențe de opinie, grupul a fost de acord că atacul, definit fie prin acuze definite, fie prin acuze subiective, fie prin observații obiective trebuie să dureze cel puțin 24 de ore pentru a servi diagnosticului (POSER C.M. și colab., 1983). Aceasta presupune că există o expertiză clinică a faptului că eventual nu este un „*pseudoatac*", ce ar putea fi cauzat de o modificare a temperaturii corpului sau de o infecție (UTHOFF W., 1890). În timp ce suspiciunea de atac poate fi susținută din anamneza bolnavului, pentru a stabili diagnosticul de SM sunt necesare dovezi clinice obiective ale leziunii. Episoade paroxismale izolate (de exemplu spasme tonice) nu constituie un atac, dar episoade multiple ce survin pe o perioadă de peste 24 de ore, sunt considerate atacuri.

În definirea atacurilor separate, pentru scopul de a documenta separarea în timp a unor astfel de evenimente s-a convenit că între debutul primului atac și debutul celui de-al doilea trebuie să treacă cel puțin 30 de zile. Această interpretare are avantajul că este mai puțin ambiguă, decât luarea în considerare a începutului celui de-al doilea, cum era sugerat în definiția lui POSER C.M. și colab. (1983).

Grupul a stabilit cum se determină anormalitatea în testele paraclinice. S-a convenit că pentru diagnosticarea SM trebuie stabilite criterii RMN stricte.

Leziunile din creier detectate la RMN pot furniza dovada diseminării atât în timp cât și în spațiu. Dintre cele propuse Grupul le-a ales pe acelea extrase din studiile lui BARKHOF F. și colab. (1997) și ale lui TINTORE M. și colab. (2000), care cer existența a cel puțin trei dintre următoarele patru categorii de leziuni:

a) O leziune captatoare de gadolinium sau 9 leziuni hiperintense T2, dacă nu există leziuni ce captează gadolinium.
b) Cel puțin o leziune infratentorială.
c) Cel puțin o leziune juxtacorticală (implicând fibrele U subcorticale).
d) Cel puțin trei leziuni periventriculare.

Leziunile vor fi mai mari de 3 mm în secțiune transversală. Aceste criterii conferă un grad acceptabil de sensibilitate, în paralel cu o mai mare specificitate și acuratețe, comparativ cu criteriile RMN propuse de FAZEKAS F. și colab. (1993) și PATY D.W. și colab (1988). Trebuie subliniată propunerea lui BARKHOF F. și TINTORE M., că o leziune medulară să poată înlocui o leziune cerebrală.

Au fost de asemenea stabilite criteriile RMN pentru diseminare în timp a leziunilor. Aceste aunt următoarele:

a) Dacă primul examen RMN are loc la cel puțin 3 luni de la debutul manifestărilor clinice, prezența unei leziuni captatoare de gadolinium este suficientă pentru a demosntra diseminarea în timp, cu condiția să nu se găsească la locul implicat în manifestările clinice inițiale. Dacă nu există nici o leziune captantă, este necesar un examen de urmărire, de obicei după alte 3 luni (BREX D.A. și colab. 2001). O nouă leziune T2 sau captantă în acel moment îndeplinește criteriile pentru diseminarea în timp.

b) Dacă primul examen RMN are loc mai devreme de 3 luni de la debutul manifestărilor clinice, un al doilea examen, efectuat la cel puțin 3 luni de la debutul clinic, care să arate o nouă leziune captantă furnizează suficiente dovezi pentru diseminarea în timp.

Totuși, dacă nu se evidențiază nici o leziune în acest al doilea examen, un nou examen RMN la cel puțin 3 luni de la primul, care arată o nouă leziune T2 sau captantă de gadolinium, este suficientă pentru diseminarea în timp.

Criteriile extrase după BARKHOF F. și colab. (1997) nu operează cu leziuni detectate în măduva spinării. Datele prospective sunt deocamdată insuficiente pentru a defini mai precis rolul leziunilor medulare în diagnostic.

Totuși, caracteristicile și distribuția leziunilor medulare din SM sunt bine precizate, ca și absența lor la indivizii sănătoși, chiar vârstnici (THOPE J.W și colab., 1993).

Trebuie să nu existe inflamație sau ea să fie minimă, deși apar și excepții, iar leziunile să fie clar hiperintense pe imaginile ponderate T2, să aibă cel puțin 3 mm dar sub două segmente vertebrale în lungime și să ocupe doar o parte din secțiunea medulară transversală (KIDD C. și colab., 1993). Corespunzător, leziunile medulare detectate la RMN pot în unele situații (sindroame izolate clinic sau forme progresive BREX P.A. și colab., 1993) să suplimenteze informațiile incomplete obținute la scanarea cerebrală. În plus, este posibil ca în absența leziunilor cerebrale, două sau mai multe leziuni spinale separate în mod clar în timp și/sau spațiu să satisfacă criteriile, dar datele prospective în această direcție se lasă încă așteptate. Se speră că odată cu încheierea cercetărilor ce au loc, vor apărea informațiile necesare cu privire la sensibilitatea și specificitatea leziunilor medulare în diagnosticul SM.

Atunci când criteriile imagistice sunt insuficiente, când le lipsește specificitatea (de exemplu la pacienții vârstnici), sau când tabloul clinic este atipic, anomaliile la analiza lichidului cefalorahidian (LCR) pot furniza dovezi în sprijinul naturii imune sau infalamatorii a leziunilor. Analiza LCR nu poate aduce informații despre diseminarea leziunilor în timp și spațiu. Anomaliile LCR sunt definite prin prezența de benzi Ig.G oligoclonale diferite de orice astfel de benzi din ser și /sau prin prezența unui index Ig.G ridicat (ANDERSON M. și colab., 1994; LINK H. și colab., 1977). Pleiocitoza limfocitară trebuie să fie mai mică de 50/mm^3. Calitatea analizei LCR diferă în funcție de laborator, regiune sau țară. Este obligația practicianului, atunci când include rezultatele unui astfel de analize să se asigure că este efectuată în cele mai bune condiții. A nu proceda astfel ar putea avea ca rezultat o măsurătoare neconcludentă sau un diagnostic greșit.

Potențialele evocate vizuale (PEV) anormale, tipice pentru SM (cu latență, dar cu păstrarea formei undei, (HALLIDAY A.M., 1993) pot fi folosite pentru suplimentarea informațiilor furnizate de examenul clinic (GRONSETH G.S. și colab., 2000), pentru a oferi dovezi obiective a exstenței unei a doua leziuni, în condițiile în care singura leziune identificată clinic nu implică calea vizuală. La fel ca analizele RMN și LCR, interpretarea corectă a PEV este esențială.

În schema de diagnostic prezentată mai jos sunt arătate criterii de diagnostic elaborate de grupul McDonald W. în 2001.

Criteriile de diagnostic

Tabloul clinic	Date adiționale necesare diagnosticului de SM
1. Două sau mai multe atacuri; dovadă clinică obiectivă a două sau mai multor leziuni	Nici una [a]
2. Două sau mai multe atacuri; dovadă clinică a unei singure leziuni	Diseminarea în spațiu demonstrată de RMN[b] Sau Două sau mai multe leziuni detectate de RMN caracteristice SM plus LCR pozitiv [c] Sau Așteptați un nou atac clinic, care să implice un sediu diferit.
3. Un atac; dovadă clinică obiectivă a două sau mai multor leziuni	Diseminarea în timp demonstrată de RMN[d] Sau Un al doilea atac clinic
4. Un atac; dovadă clinică obiectivă a unei singure leziuni (prezentare monosimptomatică; sindrom clinic izolat)	Diseminarea în spațiu demonstrată de RMN [b] Sau Două sau mai mai multe leziuni detectate de RMN caracteristice SM plus LCR pozitiv[c] și diseminare în timp demonstrată la RMN[d] Sau Un al doilea atac clinic.
5. Progresie neurologică insiduoasă sugestivă pentru SM	LCR pozitiv[c] și diseminare în spațiu demonstrată de: 1. - 9 sau mai multe leziuni cerebrale T2 sau 2. - 2 sau mai multe leziuni în măduva spinării, sau 3. - 4-8 leziuni cerebrale plus o leziune medulară Sau PEV anormale[e] asociate cu 4-8 leziuni cerebrale sau cu mai puțin de patru leziuni cerebrale plus o leziune medulară demonstrate la RMN și diseminare în timp demonstrată la RMN[d] Sau Progresie continuă pentru un an.

a. Nu sunt necesare teste adiționale; totuși, dacă se întreprind teste (RMN, LCR) și sunt negative, trebuie avută prudența maximă înaintea stabilirii diagnosticului de SM. Trebuie luate în considerare diagnostice alternative. Trebuie să nu existe explicație mai bună pentru tabloul clinic decât SM.

b. Demonstrarea RMN a diseminării în spațiu trebuie să întrunească criteriile extrase după BARKHOF F. și colab. (1997) și TINTORE M. și colab. (2000).

c. LCR pozitiv, determinat prin benzi oligoclonale determinate prin metode stabilite (preferabil concentrare izoelectrică), diferite de orice

benzi similare din ser sau prin index Ig.G crescut (ANDERSON M. și colab., 1994; LINK H. și colab., 1977).

d. Demonstrarea RMN a diseminării în timp trebuie să întrunească criteriile expuse mai înainte.
e. PEV anormale de tipul celor observate în SM (cu întârziere și cu păstrarea formei undei – HALLIDAY A. M., 1993).

Dacă sunt îndeplinite criteriile indicate, diagnosticul este de SM; dacă criteriile nu sunt întrunite în totalitate, diagnosticul este „SM posibilă"; dacă criteriile sunt explorate pe deplin și nu sunt întrunite, diagnosticul este „fără SM".

Grupul McDONALD W. este de părere că diagnosticul este cel mai simplu de stabilit în cazul a două atacuri și dovada clinică a două sau mai multe leziuni (când diagnosticul este de SM) și devine tot mai dificil, până la progresie neurologică insidioasă sugestivă pentru SM. Criteriile adiționale necesare pentru stabilirea diagnosticului devin tot mai stricte odată ce dovezile clinice la prezentare devin tot mai slabe. Evaluările clinice suplimentare și investigațiile paraclinice, în special RMN în urmărirea pacientului sunt cruciale, atunci când diagnosticul nu poate fi stabilit doar pe baza criteriilor clinice de la prima prezentare.

Este necesar a lua în discuție, separat, toate criteriile de diagnostic, prezentate în schema de mai sus.

1. Două sau mai multe atacuri, dovadă clinică obiectivă a două sau mai multor leziuni (2-2). Două atacuri tipice de SM documentate prin dovadă obiectivă a două leziuni separate în timp și spațiu, pot fi suficiente pentru a stabili diagnosticul de SM numai pe fundamente clinice. Nu sunt necesare teste adiționale. Totuși, ar fi de așteptat ca unul sau mai multe astfel de teste (RMN, LCR, PEV) să fie anormale dacă sunt efectuate. Dacă aceste teste sunt totuși efectuate și nu sunt anormale în maniera tipică pentru SM, trebuie avută maximă precauție în stabilirea diagnosticului de SM. Trebuie să existe o explicație mai bună pentru tabloul clinic, decât SM.

2. Două sau mai multe atacuri, dovadă clinică obiectivă a unei singure leziuni (2-1). Pentru a pune diagnosticul de SM este necesară dovada obiectivă a unei a doua leziuni cu scopul de a demonstra diseminarea în timp. Aceasta poate fi furnizată de RMN cerebrală, îndeplinind criteriile după BARKHOF F. și colab. (1997) și TINTORE M. și colab. (2000). O leziune medulară poate înlocui una dintre leziunile cerebrale. Pe de altă parte, dacă datele RMN nu îndeplinesc aceste cerințe, prezența a cel puțin două leziuni cerebrale, sau a unei leziuni cerebrale și a uneia medulare, sugestive pentru SM,

alături de analiza LCR anormală (pentru a evita diagnosticarea greșită a unei leziuni nespecifice vasculare drept inflamatorie), pot documenta diseminarea în timp. Ca o alternativă, dacă nu se efectuează RMN, apariția unui al doilea atac, implicând un loc diferit din sistemul nervos, va îndeplini criteriul de diseminare în spațiu.

3. Un atac și dovadă clinică a două sau mai multor leziuni (1-2). Pentru a stabili diagnosticul de SM, trebuie demonstrată diseminarea în timp. Aceasta se poate face prin RMN, dar trebuie acordată atenție localizării în timp a evenimentului clinic și a examenelor RMN ce îi urmează. Trebuie să treacă minimum trei leziuni între evenimentul clinic și dovada unei noi leziuni (intervalul este arbitrar, dar reduce riscul de a diagnostica greșit drept SM o encefalomielită acută diseminată cu debut brusc). Ca alternativă, dacă nu se efectuează RMN, apariția unui al doilea atac clinic este necesară pentru a îndeplini criteriile de diseminare în timp.

4. Un atac, dovadă clinică obiectivă a unei singure leziuni (1-1). Pentru stabilirea diagnosticului de SM, va trebui demonstrată diseminarea leziunii atât în timp cât și în spațiu. Situația tipică este cea a unui pacient ce se prezintă doar cu un sindrom clinic izolat, sugestiv pentru SM (așa-numita prezentare monosimptomatică). Diagnosticul de SM cere atunci:

a) dovada diseminării în spațiu prin detectarea leziunii folosind RMN așa cum este descris mai sus, sau, în lipsa unei astfel de dovezi solide, prezența a cel puțin două leziuni cerebrale plus LCR patologic.

b) dovada diseminării în timp, demonstrată ca pentru pacientul cu un atac și dovada clinică a două leziuni.

De asemenea, în această situație, dacă nu se efectuează RMN, apariția unui al doilea atac clinic implicând un sediu diferit, îndeplinește criteriile de diseminare în timp și spațiu.

5. Progresia neurologică insudioasă sugestivă pentru SM. Acesta este adesea o prezentare dificilă pentru diagnosticul de SM, în care recăderile tipice sunt absente iar diseminarea în timp și spațiu a evenimentelor separate poate fi dificil de stabilit. Grupul a întâmpinat dificultăți, îndeosebi în atingerea unui consens asupra criteriilor de diagnostic la acest grup clinic, deoarece cantitatea de informații publicate despre el este mult mai mică, decât în cazul celorlalte tablouri clinice. Din acest motiv, criteriile stricte propuse de THOMPSON A. J. și colab. (2000) au servit ca bază pentru criteriile de diagnostic propuse. În acest tablou clinic ar intra SM primar progresivă. Grupul recunoaște că anumite modificări ar putea deveni oportune odată cu acumularea de noi informații. În acest mod de

prezentare clinică, Grupul a considerat, în majoritatea sa, că, pentru a asigura precizia diagnosticului sunt necesare anomalii LCR ce dovedesc natura inflamatorie sau imună a leziunilor și dovada diseminării în timp (prin RMN sau progresia continuă a disabilității timp de un an) și spațiu (prin RMN sau PEV). Când se îndeplinesc aceste criterii se stabilește diagnosticul de SM primar progresivă. Grupul subliniază că, chiar atunci când studiile paraclinice și dovezile clinice indică cu tărie SM, trebuie să nu existe o mai bună explicație pentru anomaliile clinice și paraclinice decât SM, pentru a se stabili un diagnostic sigur.

Diagnosticul de SM s-a bazat în mod tradițional pe acumularea de informații clinice și paraclinice, care să conducă la un diagnostic pozitiv și să ajute la eliminarea diagnosticelor alternative. Printre indicatorii cheie se află dovada naturii inflamatorii a bolii, progresive sau recurente. Grupul reafirmă nevoia de a demonstra diseminarea leziunilor și a evenimentelor în timp și spațiu, criteriul crucial în diagnosticul SM și întreaga schemă de diagnostic este organizată în vederea sublinierii acestui lucru. Cererea unei dovezi clinice obiective a atacului sau progresiunii (simptome singure nu sunt de ajuns) este o nouă subliniere, despre care Grupul crede că este esențială prin implicațiile sale în diagnosticul și tratamentrul SM.

Criteriile prezentate pot fi utilizate de către medicul practician și este de așteptat ca, în majoritatea cazurilor, acesta să aibă acces la tehnologiile necesare în procesul de diagnosticare. Totuși, se recunoaște că în anumite zone de pe glob, accesul la tehnologia avansată (mai ales RMN) este limitat. În aceste cazuri, dacă nu sunt disponibile nici alternative la imagistică (analiza LCR sau PEV) se va pune diagnosticul de SM posibilă, până vor fi întrunite criteriile a cel puțin 2 atacuri și dovada clinică a cel puțin 2 leziuni separate.

De asemenea s-a recunoscut că sensibilitatea testărilor paraclinice și metodele de lucru variază mult pe mapamond. Recomandările Grupului se bazează pe existența unei tehnologii de ultimă oră, de cea mai bună calilate în domeniul RMN, a analizelor LCR și a înregistrării PEV. De exemplu, în utilizarea imagisticii pentru demonstrarea diseminărilor în timp pot fi necesare repoziționării și coînregistrării scanerelor, pentru a determina că o anume leziune apărută în urmărire este nouă (GALLAGHER H.L. și colab. 1997). Dacă medicul nu este sigur de calitatea și reproductibilitatea analizelor paraclinice, trebuie să manifeste maximă prudență în utilizarea rezultatelor respective pentru susținerea diagnosticului de SM. Se speră ca recomandările de mai sus să contribuie la o mai mare uniformitate și siguranță pentru diagnostic, în folosirea acestor tehnologii.

Recomandările Grupului reprezintă o abordare pragmatică ce permite diagnosticarea SM în cele mai tipice prezentări clinice. Este important de

notat că recomandările se bazează pe date și experințe disponibile mai ales pentru adulți cu trăsături tipice pentru SM și că aceste criterii se aplică cel mai bine indivizilor între 10–59 ani, în cazurile în care tabloul clinic este suficient de sugestiv pentru SM. Se cere prudență maximă în diagnosticarea SM la pacienții mai tineri sau mai vârstnici, la cei cu debut progresiv sau la cei cu semne neobișnuite sau cu tablouri clinice neobișnuite (demență, afazie, epilepsie). În astfel de cazuri, dovezi suplimentare din analiza LCR sau PEV pot ajuta la un grad mai mare de siguranță în diagnostic, chiar dacă acestea nu sunt necesare pentru cazurile tipice. Importanța urmăririi atente a evoluției la cazurile neobișnuite nu poate fi supraapreciată.

Sunt cazuri de SM care manifestă dificultăți speciale în diagnosticul bolii (MATTHEWS B., 1998). Amintim unele situații care pot fi confundate cu SM. Acestea includ arii multifocale de ischemie cerebrală sau infarctizare la tineri cu boli ca: sindromul anticorpilor fosfolipidici, LESD, CADASIL, boala TAKAYASHU, sifilis meningo-vascular sau disecție de carotidă, etc. Infecții diverse cum ar fi cea cu HTLV 1 sau boala LYME pot prezenta asemănări izbitoare cu SM. Ataxia cerebeloasă, ca manifestare paraneoplazică la tineri poate pune probleme și mai mari, deoarece în acest caz, în LCR se înregistrează Ig.G crescute. Bolile demielinizante monofazice cum ar fi encefalomielita acută diseminată, sindromul DEVIC postviral și unele cazuri de mielită transversă prezintă și ele dificultăți speciale de diagnostic. În aceste circumstanțe, nu trebuie stabilit diagnosticul de SM, dacă nu apar noi simptome și semne sau anomalii imagistice la 3 luni de la debutul clinic.

Unii autori consideră bolile demielinizante recurente cum ar fi: encefalomielita acută diseminată, sindromul DEVIC (neuromielita optică) și mielita transversă recurentă longitudinală extinsă, ca boli separate (WINGERCHUK D.M. și colab., 1999), în timp ce alții le consideră variante de SM. La anumite grupe de pacienți (mai ales copii și adolescenți), trebuie luate în considerare și boli genetice ale mielinei (de exemplu leucodistrofiile).

Studiile clinice de evaluare a noilor agenți terapeutici și alte protocoale clinice experimentale pot necesita criterii diferite de includere și excludere față de pașii de bază recomandați actualmente. Datorită variației mari în prezentarea SM trebuie să existe un grad de flexibilitate în aplicarea unei noi scheme diagnostice. Un diagnostic sigur trebuie să se bazeze pe elementele prezentate de Grupul Internațional condus de Mc DONALD W. Trebuie întotdeauna avut în vedere să nu existe o explicație mai bună pentru datele clinice și paraclinice obținute decât SM.

Deși s-ar putea susține că un diagnostic de certitudine al SM poate fi stabilit doar la autopsie (PHADKE J.G. și colab., 1983), sau ocazional la biopsie, acolo unde leziunile tipice pentru SM pot fi detectate direct prin

tehnici histopatologice standard, SM este în mod esențial o problemă clinică și poate fi diagnosticată folosind criterii clinice și paraclinice. Biopsia este o tehnică ce poate confirma faptul că o leziune este inflamatorie sau demielinizantă, dar nu poate conduce singură la diagnosticul de SM și ar trebui efectuată rar. Interpretarea ei de către neurologi experimentați în bolile demielinizante este crucială pentru a evita un diagnostic greșit.

Explorări imagistice efectuate pentru alte scopuri pot descoperi ocazional boala asimptomatică. Când se descoperă astfel de cazuri, este de dorit un anumit grad de monitorizare.

Grupul Internațional pentru Criteriile de Diagnosticare a SM s-a bazat pe recomandări diagnostice ce au servit bine comunitatea medicilor timp de decenii. Punctele cheie includ o subliniere continuă a diseminării leziunilor în timp și spațiu și a valorii explorărilor paraclinice, îndeosebi de imagistică. Diagnosticul este cel mai bine stabilit de un expert familiarizat cu boala și cu interpretarea evaluărilor paraclinice ca RMN, analiza LCR, PEV, ce pot suplimenta procesul de diagnostic (Mc DONALD W. și colab., 2001).

D. Diagnosticul paraclinic al SM

Principalele examene paraclinice folosite pentru diagnosticarea SM sunt:

1. Exploarări neuroradiologice
2. Examenul potențialelor evocate
3. Examinări biologice de laborator

1. Explorările neuroradiologice

În această grupă de explorări intră:

a. Examenul radiologic tradițional în care radiografiile sunt cele mai vechi și mai folosite, urmate de pneumoencefalografie, mielografie și angiografie.

b. Examinările de medicină nucleară (scintigrafia)

c. Ultrasonografia

d. Tomografia computerizată

e. Rezonanța magnetică nucleară (RMN)

Dintre aceste examinări neuroradiologice importante pentru diagnosticarea SM și, mai ales, pentru studiul evoluției ei sunt tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară (RMN).

Celelalte examinări neuroradiologice au o oarecare importanță în diagnosticarea unor afecțiuni care pot imita până la un anumit punct SM.

Tomografia computerizată este o metodă de investigație care aduce date noi în diagnosticarea SM.

Cu ea se pot evidenția leziuni care înainte de existența ei nu se puteau evidenția decât la examinările histomorfologice. Cu ajutorul tomografiei computerizate s-au putut pune în evidență în SM: hipodensități în substanța albă, contraste anormale în sistemul nervos central dar și mărirea spațiilor lichidiene ventriculare sau extraventriculare, lucru care de fapt se putea evidenția și prin radiografie simplă craniană executată după introducerea de aer în aceste cavități. Atât pneumoencefalografia, cât și angiografia cerebrală, mielografia au dezavantajul că pot extracerba procesul patologic și sunt traumatizante.

Tomografia computerizată depistează în SM leziuni în substanța albă, periventriculară, în centrul oval și uneori în zona de trecere între substanța albă și cenușie. Nu se poate spune că zonele de hipodensitate descrise în SM cu ajutorul tomogragiei computerizate au o caracteristică patognomică pentru SM, astfel să se poată diferenția de alte procese patologice din sistemul nervos central.

În unele zone ale sistemului nervos central tomografia computerizată are unele limite, neputând evidenția bine zonele de hipodensitate. Aceste regiuni sunt: nervii optici, zonele periferice și de joncțiune din sistemul nervos central, trunchiul cerebral, cerebel și măduva spinării.

După ce s-a trecut la efectuarea tomografiei computerizate, concomitent cu administrarea substanței de contrast și aceste zone ale sistemului nervos central au devenit mai accesibile pentru examinare. Folosind substanțele de contrast iodate, tomografia computerizată face posibil și studiul funcționalității barierei hemotoencefalice. Dacă această barieră funcționează bine, substanța de contrast rămâne în patul vascular și nu se acumulează în creierul normal. Dacă bariera este afectată, ea devine permeabilă pentru aceste substanțe iodate care trec și se depun în ariile bolnave ale creerului.

Leziunile descrise cu tomografia computerizată efectuată cu substanța de contrast au o distribuție asemănătoare cu cele descrise la tomografia computerizată fără substanță de contrast. Folosirea tomografiei computerizate cu substanță de contrast efectuată cu aparate de mare performanță a putut depista leziunile din SM până la un procent de 82%, dacă leziunile nu sunt mai vechi de două luni (BARRETT L., 1985).

După descoperirea rezonanței magnetice nucleare, tomografia computerizată este mai puțin folosită pentru diagnosticarea SM. Imageria din RMN a ocupat foarte rapid un loc important în etapa stabilirii diagnosticului SM, pentru că ea scoate în evidență, cu mare sensibilitate imaginile lezionale, oriunde s-ar găsi ele localizate.

Câmpul magnetic, folosit în RMN, poate fi rotit în orice poziție, putându-se vizualiza toate leziunile. În creierul uman normal, conținutul în apă diferă de la regiune la regiune. Astfel, în substanța cenușie, conținutul în apă este mai mare cu 15–20% față de substanța albă care conține mielină, o substanță hidrofobă. Prin distrugerea mielinei în procesul de demielinizare în SM, în substanța albă se poate acumula apă. Datorită faptului că molecula de apă are două nuclee de H, schimburile concentrației apei în sistemul nervos central, precum și destinația sa la nivelul țesutului, semnalul RMN este influențat puternic. Odată cu creșterea conținutului de apă în substanța albă demielinizată, numărul protonilor crește, ceea ce determină o creștere a intensității semnalului atunci când acolo este o demielinizare. Nucleele dintr-un mediu mai apos au timp de relaxare T2 mai mare decât cele prezente într-un mediu uscat. În lichide, nucleele de hidrogen necesită un timp îndelungat pentru atingerea echilibrului dinamic, crește și timpul T1 în zonele de demielinizate. Vom vedea pe parcurs că aceste proprietăți ne permit să apreciem și studiul evolutiv al leziunilor din SM. Datorită acestui fapt, SM a fost una din primele boli studiată în RMN. Cu acestă metodă se pot studia și disfuncțiile metabolice și biochimice din sistemul nervos central în general și în special din SM. Deosebirile dintre nivelul mielinei normale și placa de mielinizare din SM este o altă cauză care pune în evidență cu ajutorul RMN modificările din această boală. Melina normală este formată în procent de 80% din colesterol, galactolipide și fosfolipide, placa de demielinizare acută are în compoziție lipide neutre rezultate din distrugerea mielinei. Placa veche conține o rețea glicodensă. Diferența de compoziție a acestor zone se poate pune în evidență de către RMN.

În afara aportului său în diagnosticarea SM, RMN este un mijloc de imagerie ce permite o mai bună înțelegere a fiziopatogeniei bolii. Aceasta se datorează și perfecționării tehnicii RMN folosindu-se o substanță de contrast, care constă dintr-o substanță paramagnetică care produce o accentuare a relaxării protonilor cu scurtarea timpilor de relaxare. Această substanță este gadolinium și s-a dovedit că ea se distribuie în aceleași regiuni ale sistemului nervos central ca și compușii iodați, putând fi astfel folosită la detectarea zonelor de inflamație. Astfel, cu ajutorul acestor substanțe, RMN poate pune în evidență mai ales plăcile de SM active.

În creierul sănătos această substanță nu trece de bariera hemoto-encefalică. Existența unui contrast vizibil mai ales pe secvențele ponderate în T1 semnalează o ruptură a acestei bariere hematoencefalice care este un fenomen precoce al reacției inflamatorii aflate la originea procesului de demielinizare a substanței albe. Astfel, leziuni de encefalomielită cronică alergică la cobai au fost studiate în RMN fără și cu gadolinium, apoi în microscopie cu ajutorul marcatorilor barierei hematoencefalice, cu atenție

deosebită pentru noile leziuni caracterizate de prezența unor celule inflamatorii și a unui produs de degradare a mielinei. O relație constantă între contrast și inflamația activă a fost demonstrată de HAWKINS P. și colaboratorii (1990). Mc. DONALD și BARNES (1989) au propus o secvență de evenimente ce justifică modificările RMN asociate cu modificările unei plăci. Există mai întâi o ruptură precoce a barierei hematoencefalice care rezultă prin modificările provocate prin inflamarea la nivelul endoteliului vascular al unei celule. Rezultă un edem de origine vasculară și demielinizarea apare potrivit unui mecanism imunologic. Integritatea barierei hematoencefalice este restaurată în două luni și micșorarea edemului se traduce printr-o regresie a imaginilor de RMN în patru până la opt săptămâni. În sfârșit, apare o proliferare de astrocite a căror reflectare RMN se traduce prin leziuni cronice. Ținem să subliniem, că toate aceste modificări histo-morfopatologice au fost descrise de către MAROS T. și MIHANCEA P. încă din 1980 în encefalita alergică a câinelui.

Pe secvențele T1 contrastul este vizualizat mai bine, întrucât pe secvențele din T_2 hipersemnalul punerii în contrast poate să se confunde cu hipersemnalul spontan al plăcii (MEKIES C.; BERRY J.; MANELFE C. și CLANET M., 1991). În general punerile în contrast sunt omogene, rotunjite și de dimensiuni mici. Uneori ele pot să capete un aspect deosebit construit printr-o punere în contrast inelară, centrată de un hiposemnal și circumscrisă de un nimb de hiposemnali.

Punerile în contrast pot interesa o leziune veche sau o leziune nouă. Totuși, dacă punerea în contrast apare ca un hipersemnal, poate să fie vorba uneori de întâlnirea unui hiposemnal în T1 în izosemnal, de unde interesul de a practica un dublu examen fără și cu produs de contrast. Durata punerii în contrast este în general mai mică de o lună, dar poate ajunge până la șase luni.

Dar să vedem cum contribuie RMN la diagnosticul clinic și diferențial al SM. Știm că SM este o afecțiune a cărei diagnostic este susținut de argumente clinice biologice, electrofiziologice și mai recent morfologice cu ajutorul RMN, care a căpătat în ultimii ani un loc preponderent în stabilirea diagnosticului, întrucât a făcut posibilă vizualizarea imaginilor lezionale. Această vizualizare este de mare sensibilitate în interiorul substanței albe. Un interes clinic complementar este adus de aprecierea activității leziunilor obiectivate prin contrastare după injectarea produselor de contrast paramagnetic (gadolinium). Singurul examen care permite vizualizarea leziunilor și evoluția lor pe timpul vieții bolnavului este RMN.

În RMN alegerea tehnicii condiționează în mod deosebit calitatea imaginilor și precizia diagnosticului. Două tipuri de secvențe sunt deobicei realizate: este vorba de secvențele ponderate în T1 și secvențele ponderate

în T2. Secvențele în T1 sunt de obicei realizate în secțiuni sagitale (în formă de săgeată), permițând observarea morfologică a corpului calos, secvențele ponderate în T2 sunt mai sensibile în planul detecției lezionale. Cum scopul este de a depista leziuni mici, trebuie micșorat efectul de volum potențial, diminuând grosimea secțiunilor. Aceasta antrenează o diminuare a raportului dintre semnal și zgomot. Totuși, o compensație este posibilă, alegând pentru secvențe ponderate în T2 (TR 2000 ms) timpi de ecou (TE) nu prea prelungiți (35–70 ms). Menținând sensibilitatea de detecție lezională, acești parametri permit un contrast optimal între substanța albă, substanța cenușie, lichidul cefalorahidian și plăci. Folosirea a două ecouri permite o mai bună diferențiere a plăcilor subcorticale (MEKIES K. și colaboratorii, 1991).

Sensibilitatea RMN în SM pare că nu mai trebuie demonstrată, pentru că numeroase studii în special a lui Mc. DONALD și BARNES (1989), au permis scoaterea în evidență a leziunilor substanței albe în 98% din cazurile de SM clinic definite. Ei au arătat că 70% din pacienții văzuți cu ocazia primei manifestări neurologice aveau deja leziuni multiple și difuze, ilustrând bine absența unei colerări directe între intensitatea tulburărilor neurologice și a leziunilor pe RMN.

Plăcile se traduc prin zonele de semnal izo- sau hipointense pe secvențele ponderate în T1 și printr-un semnal hiperintens pe secvențele ponderate în T2. Aceasta este din cauza că leziunile substanței albe sunt însoțite de un edem de origine vasculară sau citotoxică. Fenomenul de cicatrizare determină constituirea unei glioze astrocitare care este însoțită de o lărgire a spațiilor interstițiale și deci de o creștere a apei libere, proces ilustrat prin RMN.

Morfologia leziunilor este foarte variabilă. Poate fi vorba de leziuni punctiforme sau confluente, chiar pseudotumorale răspândite în interiorul substanței albe a sistemului nervos central.

Topografia lor este sau periventriculară, sau subcorticală. Aceste leziuni pot fi întâlnite cu ajutorul RMN chiar în substanța cenușie, întrucât există acolo un contingent de fibre mielinice.

Disparitatea și variabilitatea leziunilor substanței albe explică numărul mare de diagnostice diferențiale posibile. Multiple condiții patologice, începând de la factori vasculari până la colagenoze, pot da imagini RMN cu hiperintensitate punctiformă în interiorul substanței albe, imitând SM. RMN, oricât de performantă ar fi, nu permite singură punerea unui diagnostic de SM în afara unor criterii stricte cum sunt criteriile lui POSER.

Pe plan morfologic PATY a propus criteriile următoare:

1. prezența a cel puțin patru plăci (diagnostic foarte aproape de sigur);
2. prezența a trei plăci, din care două periventriculare (diagnostic sugerat);
3. prezența a două plăci, din care una periventriculară (diagnostic posibil).

În plus pentru HUBER, absența unei leziuni periventriculare ar pune sub semnul întrebării diagnosticul de SM.

Prezența de hipersemnale răspândite în interiorul substanței albe nu este deci specifică SM. Volumul lezional este foarte variabil de la un pacient la altul. Aceasta fluctuează moderat în cursul evoluției bolii și depinde în special de caracterul edematos sau gliozic al leziunilor.

Aspectul RMN nu este corelat totdeauna cu severitatea clinică a bolii. Același lucru este valabil și pentru localizarea bolilor. Topografia lor nu este corelată cu simptomatologia clinică. Exemplul cel mai frapant este acela al nevritei optice retrobulbare, pentru care se regăsesc în majoritatea cazurilor leziuni demielinizante în interiorul substanței albe encefalice. Leziunile nervului optic nu pot fi decât rar scoase în evidență, doar dacă se folosesc secvențe speciale. La fel stau lucrurile și cu formele clinice medulare, în care RMN encefalică dă mai multe informații decât RMN medulară, care nu evidențiază totdeauna leziunea ce corespunde topografic simpto-matologiei clinice.

Ne dăm astfel seama că, din punct de vedere practic, RMN encefalică, în prima intenție cu secvențe ponderate în T2, este unul din argumentele fundamentale în diagnosticul SM, chiar dacă simptomatologia clinică nu este focalizată în creier. Totuși, pentru a ameliora detecția plăcilor în formele medulare, se pot realiza secvențe centrate pe măduvă sau secvențe ce suprimă hipersemnalul grăsimii periorbitale pentru nevrita optică retrobulbară.

Morfologia, volumul lezional, existența unei puneri în contrast la RMN cu ocazia studiilor longitudinale, ne fac să punem întrebări în legătură cu corelările între luarea de contrast sau volumul lezional pe deoparte și semnalele clinice și evolutivitatea bolii pe de altă parte.

În ciuda unor observații contradictorii s-ar părea că punerile în contrast sunt mai ușor de observat în puseele clinice. (GONZALES-SCARANO F. și colaboratorii, 1987; GROSSMAN R. I. și colaboratorii, 1988). Totuși, se întâmplă ca pusee clinice autentice nu sunt însoțite de punere în contrast. Poate să fie vorba de un puseu medular ce scapă investigației.

Sensibilitatea RMN poate să fie insuficientă cu o rezolvare spațială ce nu permite detectarea leziunilor de volum mic. În sfârșit, o reparație

posibilă a barierei hemato-encefalice ar putea împiedica orice extravazare de substanță de contrast.

Această problemă de luare de contrast și corelația care există între aceasta și evolutivitarea bolii rămân încă în dezbatere.

În ceea ce privește volumul lezional, ISAAC și colaboratorii (1988) arată că suprafața totală a leziunilor pe RMN nu este corelată în mod semnificativ cu simptomatologia clinică, în timp ce BORGEL și colaboratorii (1986) găsește o corelație semnificativă între suprafața lezională la RMN și scorul invalidității.

WILLOOGHBY E. W. și colaboratorii (1989) au putut arăta că noile leziuni creșteau în dimensiuni cu un maximum de patru săptămâni și scădeau până la minimum după opt săptămâni. El explică variabilitatea extrem de rapidă a leziunilor observate în cursul remisiunii bolii astfel: aceste leziuni fluctuante ar reprezenta procesul inițial inflamator al bolii și repetiția acestui fenomen este aceea care va determina formarea unei plăci cronice. Autorul a putut arăta că apăreau noi leziuni mai frecvent decât se credea, cu o medie 3,2 leziuni pe pacient și pe an pentru 0,53 pusee clinice pe pacient și pe an. Corelația creșterii dimensiunilor leziunilor cu evolutivitatea bolii nu este bine stabilită. Este deci dificil să propui RMN ca un mijloc de prognostic a bolii. Anumite argumente, cum ar fi punerea în contrast sau volumul lezional nu au putut fi corelate în mod semnificativ cu evolutivitatea afecțiunii. Oricum ar fi acesta, RMN poate fi interesantă în studiul lezional pentru încercări terapeutice.

O problemă dificilă este vizualzarea pe RMN a leziunilor medulare. Leziunile spinale pot fi întâlnite la o mare majoritate a pacienților cu SM. Interesant este faptul că leziunile spinale pot fi deasemenea întâlnite și la pacienți fără simptomatologie clinică medulară. Leziuni clinic silențioase au fost descoperite la pacienți cu prim atac de nevrită optică. În special, leziunile medulare silențioase clinic sunt frecvent întâlnite în SM, dar foarte rar în alte boli. Anormalitățile medulare în SM variază de la una sau câteva leziuni focale până la o afectare difuză spinală. Tipic, leziunile multiple se întind pe o lungime ceva mai mică decât înălțimea a două corpuri vertebrale. Pe secțiunile axiale, aceste leziuni, tipic, ocupă coloanele laterale și posterioare ale substanței albe. Rar, ele determină îngroșări focale medulare. În SM mai avansată, leziunile focale pot conflua în arii largi de hipersemnal. Unii pacienți pot prezenta doar anormalități difuze. Acestea sunt cele mai bine vizualizate cu ușoare creșteri ale intensității semnalului în PD, în timp ce ele sunt mai puțin bine recunoscute pe secvențele în ponderație T_2. Aceste anormalități difuze sunt asociate cu prezența simptomatologiei medulare, cu dizabilitate înaltă și cu o evoluție primar progresivă.

Imagistica medulară la pacienții cu SM este indicată în următoarele situații: prezentarea unei afecțiuni medulare, în afară de leziuni compresive, leziuni atipice cerebrale și când examinarea CT cerebrală este negativă.

Leziunile din SM au substrate morfologice multiple ca: edem, inflamație, demielinizare, pierdere axonală, glioză și remielinizare (PASCU I. și BALAȘA RODICA, 1999). Aceste leziuni au semnificații neurologice diferite. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) nu poate evidenția toate aceste modificări morfologice, ceea ce face să limiteze examenul convențional RMN în diagnosticul și mai ales în evoluția SM.

De aceea s-a încercat perfecționarea RMN, apărând noi tehnici ale acestei metode. Astfel, au apărut RMN prin spectroscopie, RMN prin transfer de magnetizare, RMN funcțională și RMN prin difuziune.

După ARNOLD D. L. și colab., (1998) examenul RMN clasic are limite certe în stabilirea naturii morfologice a leziunilor din SM. RMN prin spectroscopie este o metodă neinvazivă care permite caracterizarea seriată a leziunilor de SM prin analiza modificărilor moleculare de la nivelul plăcilor. RMN prin spectroscopie furnizează informații care definesc aspecte specifice ale demielinizării și ale pierderii axonale. De asemenea acestă metodă poate pune în evidență modificările timpurii din sistemul nervos central al bolnavilor cu SM. Aceste modificări cuprind creșterea conținutului de apă, apariția marcherilor imunologici ai inflamației. În timpul inflamației neuroproteazale, împreună cu alte enzime catabolice, sunt eliberate local de către macrofage, lizozomi, conducând la alterarea compoziției în proteine și lipide a mielinei. În timpul demielinizării, local se acumulează esteri ai colesterolului care lipsesc în creierul normal. Prezența acestora în creier este un indiciu al demielinizării recente. Imaginile RMN prin spectroscopie ale protonilor localizați în creierul bolnavilor, obținute prin supunere la timpi de ecou lungi, relevă patru rezonanțe majore care corespund la: colină, creatinină sau fosfocreatinină, N-acetil aspartat și lactat. Dintre acestea N-acetil aspartat poate fi utilizat ca un marker neuronal, fiind întâlnit doar în neuroni. La pacienții cu SM, scăderea N-acetil aspartatului cerebral înseamnă o afecțiune neurologică mai severă. În leziunile din SM, în primele 6 săptămâni se găsesc cantități crescute de lactat, ceea ce indică inflamație, ischemie locală și disfuncție mitocondrială neuronală. Alte leziuni au o cantitate crescută de colină care sugerează creșterea turnover-ului membranar în timpul demielinizării. De asemenea pot apare creșteri anormale ale lipidelor, ceea ce indică prezența demielinizării.

După HORSFIELD M. A. și colab., (1998); VAN WAESBERGHE J. H. și colab., (1996), rezonanța magnetică nucleară prin transfer de magnetizație (TM) se bazează pe relaxarea încrucișată între protonii imobili

legați de macromolecule și cei din apă. Acest transfer de magnetizație are loc în structuri, cum ar fi suprafața hidrofilă a proteinelor și lipidelor. După autorii de mai sus, TM se poate utiliza în două scopuri: creșterea contrastului între țesuturi și sporirea specificității imaginilor pentru recunoșterea anumitor leziuni. Cu ajutorul RMN prin transfer de magnetizație se face diferențierea între substanța albă și cenușie.

RMN prin transfer de magnetizație este scăzută în leziunile din SM. Gradul de reducere a RMN prin transfer de magnetizatie diferă în funcție de leziuni, astfel că există posibilitatea de discriminare între diversele modificări morfopatologice. RMN prin transfer de magnetizație pune în evidență regiuni în creier sub nivelul normal de TM, permițând evidențierea întinderii leziunilor din SM, constatarea iregularității acestora și prezența prelungirilor digitiforme în țesutul normal al creierului. Deasemenea, TM arată că arii din substanța albă normală la RMN clasic, pot avea o rezonanță TM diminuată.

Punerea în evidență a unor leziuni așa numite „oculte" sau „găuri negre" este folositoare la urmărirea evoluției SM, cunoscându-se astfel numărul real al leziunilor active.

RMN funcțională se bazează pe faptul că activarea unei anumite arii din cortexul cerebral determină creșterea perfuziei sanguine în acea zonă. Această creștere duce la scăderea concentrației sanguine a deoxihemoglobinei care determină creșterea semnalului pe rezonanța magnetică nucleară funcțională. Influența oxigenării sanguine cerebrale asupra susceptibilității magnetice cerebrale permite utilizarea unui tip de ponderație a imaginii, care să reflecte „Blood oxygen level dependent" pus în evidență de RMN funcțională.

RMN prin difuziune are la bază măsurarea coeficientului propriu de difuziune (HORSFIELD M.A. și colab., 1998). Toate moleculele din lichide au o mișcare browniană ca rezultat al interacțiunilor cu alte molecule. Un grup de molecule dintr-o anumită zonă se pot împrăștia, mărimea distanței parcurse fiind caracterizată de acest coeficient de difuziune. În unele leziuni, difuzia moleculelor de apă care difuzează în- și între axonii din sistemul nervos central întră în contact cu membranele celulare, reducându-le astfel mișcarea. În consecință coeficientul de difuziune este redus. Acest coeficient de difuziune reflectă proprietățile structurale ale țesuturilor. În SM componenta inflamatorie scade coeficientul de difuziune, pe când rarefierea axonală și demielinizarea cresc acest coeficient. După PASCU I. și BALAȘA RODICA (1999) beneficiile noilor tehnici RMN sunt: reducerea timpului de examinare, scăderea disconfortului bolnavului, scăderea numărului artefactelor, creșterea raportului cost–beneficiu, creșterea sensibilității în detectarea leziunilor legate de activitatea și progresia bolii și în cele din urmă, creșterea specificității RMN în detectarea leziunilor din SM.

2. Examenul potențialelor evocate

În concepția neurofiziologiei clinice, prin potențial evocat se înțelege o modificare electrică detectabilă în orice punct al scalpului, ca răspuns la un stimul aplicat în mod deliberat la periferia sau la un anumit nivel, al căilor aferente. Modificările electrice corticale sau de scalp induse prin alte mijloace, ca de pildă prin stimulări electrice aplicate în orice parte a creierului aflat în legătură cu aria corticală, din care se culeg răspunsuri prin stimulare electrico-corticală directă sau prin stimulare antidromică a neuronilor corticofugali intră în același concept de potențiale, dar acestea sunt folosite mai ales în cercetările neurofiziologice experimentale.

Din istoria neurofiziologiei rezultă că potențialele evocate au rămas pentru aproximativ 20 de ani o metodă foarte prețioasă pentru cercetarea experimentală, după care în mod progresiv, începând din 1948 au pătruns în neurofiziologia clinică, unde astăzi au devenit mijloace prețioase de investigație paraclinică. La acest câștig a contribuit în mod subsanțial computerele, fără de care micile potențiale evocate de scalp ar putea numai foarte greu să fie scoase în evidență din activitatea electro-encefalografică de fond.

Stimulii folosiți pentru obținerea potențialelor evocate corticale pot fi periferici (tactili, nociceptivi, vizuali, acustici) sau centrali (de obicei electrici), aceștia din urmă fiind folosiți aproape exclusiv în neurofiziologia experimentală.

Culegerea potențialelor evocate corticale se face prin intermediul unor electrozi de diferite forme, în derivații monopolare sau bipolare. Investigarea potențialelor evocate corticale se face prin intermediul unor amplificatori de tip EEG, pe hârtie obișnuită sau fotografică, pe osciloscop catodic, pe plotter sau pe bandă magnetică.

Deoarece potențialele evocate corticale sunt culese de pe scalp și deoarece, pe deoparte acestea au o amplitudine de 2–100 ori mai mică decât amplitudinea zgomotului, care este alcătuit din electro-encefalogramă „spontană“ iar pe de altă parte, ambele procese se desfășoară în aceeași bandă de frecvență este necesară o prelucrare a traseelor, care să crească raportul semnal-zgomot de fond (semnalul fiind potențialul evocat).

Potențialul evocat cortical diferă de activitatea electro-encefalografică, zisă, în mod convențional „spontană“ prin următoarele:

– există o relație temporală definită între potențialul evocat cortical și stimul;
– există o oarecare constantă a modelului de răspuns;
– exstă un factor de răspuns maxim pe scalp.

În general potențialul evocat cortical are o componentă precoce și una tardivă. Componenta precoce este alcătuită dintr-o secvență de unde pozitive alternative cu unde negative, denumite în mod convențional P și respectiv N (de exemplu: unda P1, P2, N1, N2, etc), care în succesiunea lor constituie răspunsul primar și secundar.

La geneza componentei precoce participă evenimente neurale presinaptice, constând din impulsuri pe fibre aferente și evenimente neurale postsinaptice, expresie a activării neuronilor locali, corticali. Componenta tardivă este alcătuită de cele mai multe ori dintr-o postdescărcare clasică de aspect oscilator, cu o frecvență de aproximatv 8–12 c/s.

În neurofiziologia clinică, deocamdată se ia în considerare și se analizează componenta precoce cu undele ei care alcătuiesc răspunsul primar și secundar ale căror alterări au căpătat semnificație clinică prin cunoașterea substratului neural care le generează. Astăzi, această afirmație rămâne totuși mai sigură pentru componentele N și P. Potențialul evocat, odată obținut, este analizat în privința latenței și a amplitudinii undelor. Dacă măsurătorile de latență nu ridică probleme, cele de amplitudine sunt mai dificile; ele făcându-se vârf la vârf sau mai corect, luând o linie de bază și numărându-se amplitudinea vîrf–linie de bază. Astăzi, în epoca computerelor, aceste lucruri sunt făcute de către acestea.

Potențialul evocat este un element foarte important al diagnosticării SM și se efectuează sistematic pentru a detecta o suferință infraclinică și pentru a afirma difuziunea leziunilor. Anomaliile potențialelor evocate nu sunt totuși specifice unei afecțiuni demielinizante.

În clinică, se folosesc, pentru diagnosticarea SM cinci feluri de potențiale evocate:

a - potențial evocat somestezic (PES)
b - potențial evocat cortical vizual (PEV)
c - potențial evocat auditiv (PEA)
d - potențial evocat motor (PEM)
e - potențiale evocate multimodale

a. Potențialul evocat cortical somestezic.

Studiul potențialului evocat somestezic cortical în clinică este important în apreciarea integrității căilor de transmitere de la periferie și până la cortext, pentru sensibilitatea profundă, leziuni ale căilor termoalgice și tactile. Valoarea acestei investigații în patologia nervului periferic este deosebită și se folosește de mai multă vreme.

În patologia măduvei, trunchiului cerebral și altor segmente ale sistemului nervos central, ea se folosește de dată mai recentă. La bolnavii

cu leziune de trunchi cerebral, mai ales în mezencefal se poate face o evaluare a topografiei leziunii fără colaborarea conștientă a bolnavului și indiferent de etiologia leziunii.

Potențialele evocate somestezice (PES) sunt folosite și la depistarea precoce a leziunilor demielinizante de pe căile sensibilității, din SM.

PES se poate investiga cu ajutorul electrozilor plasați în punctul ERB la nivelul vertebrei C7 și cortexul senzitiv de partea opusă primelor două puncte. Electrodul de referință se plasează mediu spontan. Electrodul de stimulare este cel de pe punctul ERB (deasupra tunelului carpian), care stimulează nervul median, iar cel de detecție este situat parietal contralateral. Stimularea se poate face și la nivelul gleznei și pe N. tibial posterior.

Valoarea acestei investigații în patologia nervului periferic este deosebită, mai ales în cazurile cu leziuni mai importante ale acestuia. SM afectează căile de transmitere ale sensibilității la nivelul măduvei, trunchiului cerebral și diencefal, unde se produc demielinizări importante. Tocmai de aceea, în patologia trunchiului cerebral, această explorare are o deosebită valoare, mai ales că SM afectează într-un procent foarte ridicat susbstanța albă din trunchiul cerebral.

La bolnavii cu leziuni de trunchi, predominante în mezencefal se poate face cu ajutorul PES o evaluare a topografiei leziunii, fără colaborarea conștientă a bolnavului.

Intensitatea stimulului trebuie să fie cu 20% mai mare decât intensitatea unui stimul, care ar produce o mișcare de opoziție a policelui.

Frecvența de stimulare este de 1–7cicli/sec., pentru fiecare testare fiind aplicați până la 1000 de stimuli, timpul de analiză durând 100 ms.

Anomaliile PES includ: prelungirea latenței vârfului; prelungirea latenței interpotențiale; diminuarea amplitudinii; absența vârfurilor comune și modificarea morfologiei potențialului în întregime (J. L. KOLE; A. E. PAEVOT; G. GOLDBERG; N. J. SPIELHOLZ, 1993). Morfologia normală constă într-o undă pozitivă la 15ms (P15) urmată de o undă negativă la 20ms (N20), apoi două unde pozitive tardive la 25ms și 40 ms (P25, P40). Primele componente sunt mai constante, pe când ultimele două au o variabilitate individuală.

Studiile PES la pacienții cu SM arată că anomaliile lor pot fi dovedite într-un procent mai mare (58%) decât modificările PEV sau PEA.

Prelungirea latențelor vârfului sau ale prelungirii latenței inter-potențiale (intervârf) sunt printre cele mai frecvente anomalii, fiind prezente în 54% din studiile efectuate la extremitățile superioare ale bolnavilor cu SM și 64% din studiile efectuate la membrele inferioare.

În măsura în care SM sau sechelele ei pot afecta nervii periferici (mai rar), măduva spinării sau sistemul encefalic, modificările PES vor dovedi diverse combinații de anomalii.

O diminuare evidentă a amptitudinii, afectând tipic mai multe potențiale, este o constatare obișnuită în SM. Pe măsură ce latențele se prelungesc, vârfurile sunt dispensate, amplitudinile sunt efectiv reduse și patternul normal de undă este deformat. Undele își pot pierde aspectul ascuțit sau, datorită amplitudinilor lor reduse și a modificărilor latenței sunt greu de vizualizat și tind să se unească una cu cealaltă.

În SM definită diagnostic, gradul anomaliei este de 77%, în SM posibilă 67%, iar în SM suspectă 49%. PES sunt cel mai frecvent alterate în formă spinală a SM

b. Potențialul evocat cortical vizual (PEV)

Cam cu două decenii în urmă, câțiva cercetători au observat că PEV este modificat la bolnavii cu nevrită optică. Deoarece această stare este una din manifestările timpurii ale SM, PEV s-a dovedit curând a fi un instrument în diagnosticul precoce al acestei boli.

PEV este cules în regiunea occipitală după stimularea monooculară, prin inversarea culorilor unei table de șah alb cu negru. Inversiunea culorilor se face cu o frecvență cu 1 sau 2 cicli/sec. Se aplică 100–200 de stimulări la o testare, iar timpul de analiză este de 250 ms. Electrozii de detecție se plasează deasupra regiunii occipitale iar referința pe linia mediană la12 cm de nazion.

Morfologia PEV normal este alcătuită din 2 componente: una precoce cu latență de 90–100 ms și una tardivă, cu latență de 30–90 ms.

Anomaliile PEV întâlnite în SM sunt foarte des legate de nevrita optică retrobulbară, afectând unul sau ambii ochi, cu un ochi de obicei mai mult afectat decât celălalt.

Modificările PEV în SM sunt:

– latență P100 prelungită
– diferențe între latențele interoculare
– diminuarea relativă a amplitudinii
– dispersia sau modificarea duratei potențialului P100 și modificările morfologiei undei.

În studiul integrității căilor vizuale s-au utilizat numai măsurarea complexului inițial format din unda N70, P100 și N130. Cele mai frecvente modificări ale PEV întâlnite la debutul SM au fost prelungirea undei P100 peste 110 ms și alterări ale morfologiei întregului complex de unde. Se consideră ca cel mai sensibil semn al disfuncției nervului optic, diferența latenței interoculare.

Amplitudinea potențialului P100 este afectată de diverși factori tehnici, plus factori legați de acuitatea vizuală, erorile de refracție, opacitățile din mediile oculare, bolile retinei, concentrarea pacientului, direcția privirii în gol, intensitatea luminoasă etc.

Prin stimularea câmpului vizual complet, o amplitudine totală mai mică de 3 microV trebuie considerată suspectă, și o diferență de amplitudine între cei doi ochi mai mare de 50% este considerată anormală. Este obișnuit să se observe prelungirea latenței odată cu recăderi asociate cu determinare vizuală, dar dacă recidiva nu este însoțită de nici un deficit vizual rezidual, PEV rămâne nemodificat. Asocierea anomaliilor PEV cu SM sunt întâlnite în 47–96% (J. L. COLE și colaboratorii, 1993). După STAMATOIU I. și colaboratorii, (1989) anomalii ale PEV se întâlnesc în 82% în cazurile de SM siguri clinice, 73% din cazurile probabile și 57% din cazurile posibile.

c. Potențialul evocat cortical auditiv - PEA

Acest potențial este cules în regiunea temporală, după stimularea monoauriculară cu frecvențe de 10–80 stimuli/sec., intensitate de 60–85 decibeli, în funcție de pragul auditiv al bolnavului. Se fac 1000–2000 stimulări pentru fiecare testare, durata nedepășind 100 ms. Electrodul de referință se plasează pe mastoidă. Cele cinci unde obținute în mai puțin de 10 ms. corespund stimulării căilor auditive de la cohlee până la coliculul inferior. Se iau în considerare morfologia și amplitudinea PEA, în special al undei 4 și 5 (pozitiv înaltă a trunchiului cerebral cu latențe de 6 ms) și deasemenea timpul între unda 1 și 5 în mod normal 4,5 ms.

PEA s-a constatat a fi anormal la 30% din pacienții cu posibilă SM, 41% la pacienții probabil cu SM și 67% din pacienții cu SM stabilită clinic. Anomaliile principale descise de COLE J. L. și colaboratorii 1990 sunt:

– absența undelor vârfului 5
– diminuarea pronunțată a amptitudinii undelor
– diferențe crescute ale latenței intervârfuri
– inversarea raportului amplitudinii undei 1/5.

Oricare dintre unde sau orice combinație a lor, poate fi prelungită, atenuată, sau abolită, cel mai frecvent implicat fiind vârful 5 urmat de vârful 3.

Exacerbările și modificările acute în evoluția clinică a bolii sunt deobicei corelate cu modificări frecvente ale PEA. Având în vedere variabilitatea mare a diverșilor pacienți trebuie să fim foarte atenți la interpretarea unei anomalii doar pe baza amplitudinii. Prelungirea latenței întervârfului este unul dintre cele mai frecvente anomalii în SM, cu diferența 3–5, în general mai frecvent întâlnită decât diferența 1–3. Modificările raportului undei unu împărțită la amplitudinea undei 5 sugerează un defect de conducere rostrală la nivelul inferior al punții.

După STAMATOIU I. și colaboratorii (1989) PEA este alterat în procentajul cel mai mic și tardiv în evoluția SM. PEA este modificată în acest studiu în 45% din cazurile certe, 27% din cele probabile și 2% din cele posibile.

Comparând cele trei feluri de potențiale evocate COLE și colaboratorii (1993) sugerează că PES este anormal în SM în cel mai mare procent (peste 40%) din cazuri, PEA în cel mai mic procent (mai puțin de 25%), iar PEV este anormal în aproximativ 37% din cazuri. Aceste procente par a fi în funcție de lungimea căii de conducere studiate sau a cantității substanței albe testată și de asemenea în funcție de susceptibilitatea semnalului studiat (căi studiate) la demielinizare.

Stimularea electrică sau magnetică a cortexului pentru studierea conducerii centrale și periferice la subiecții sănătoși și la bolnavii cu SM a dovedit conducerea periferică normală în ambele grupe, pe când conducerea în sistemul nervos central a fost încetinită la bolnavii cu SM.

RMN a revoluționat diagnosticul SM prin detectarea leziunilor demielinizante chiar și cu diametrul de 3 mm și s-a dovedit foarte eficientă în dezvăluirea leziunilor multiple ale măduvei spinării. În această circumstanță, este adesea superioară studiilor potențialelor evocate la cazurile de SM probabile. Totuși, în leziunile trunchiului cerebral, PEA este mai precis decât RMN. Deasemenea, în nevrita optică în SM, RMN, a fost deobicei normală pe când PEV au fost anormale în proporție de 95% din cazuri. Precizia potențialelor evocate în cea mai studiată categorie diagnostică a SM, forma posibilă, a fost de 60% pentru PES, 56% pentru PEV, și 32% pentru PEA (COLE și colaboratorii, 1993). Prin urmare, potențialele evocate rămân un excelent instrument de diagnostic al SM.

Evoluția bolii nu a dat naștere totdeauna unei relații directe cu anomaliile potențialelor evocate. Încercările de prognosticare a evoluției bolii utilizând studiile potențialelor evocate n-au fost încununate cu succes semnificativ și ținând cont de natura aceste boli, acest fapt nu este surprinzător.

Majoritatea autorilor susțin că la trecerea unui bolnav din grupa de SM probabilă sau posibilă în grupa celor cu diagnostic cert, trebuie folosite neapărat investigațiile neurofiziologice din care cele mai importante par a fi potențiale corticale evocate.

d. Potențial Evocat Mototor (PEM) sau stimularea magnetică transcraniană (SMT)

În ultima perioadă tot mai mulți cercetători și medici folosesc pentru diagnosticul SM, potențiale evocate motorii (PEM) sau stimularea magnetică transcraniană (SMT).

HUFSCHMIDT A. și LUCKING C. M. (2002) arată că SMT apare patologică la 80% din bolnavii cu SM, procent asemănător cu procentul de 80% scăzut în potențiale evocate vizuale (PEV). Potențialul somestezic median și tibial (PES) este diminuat la 60% din bolnavi, iar potențialul evocat acustic (PEA) la 40% din bolnavii cu SM.

PEM (sau SMT) se obțin prin producerea unui câmp magnetic intens pe o zonă corticală cerebrală. Fluctuația câmpului magnetic generează un curent electric ce depolarizează neuronii corticali motorii din zona stimulată. Cel mai frecvent se stimulează zona corticală motorie, de unde pleacă fasciculul piramidal, care este foarte afectat în SM. Captarea stimulului se face pe nervii motori sau mușchii care primesc inervația din zona corticală stimulată. Astfel se poate calcula viteza de conducere motorie din fibrele motorii piramidale. Această viteză de conducere motorie centrală este scăzută la bolnavii cu SM. Timpul central motor de conducere pentru membrele superioare are o valoare normală de 9 m/s iar pentru membrele inferioare de 17 m/s. Aceste valori variază în funcție de vârsta persoanei și înălțimea pacienților. (TOBIMATSU S. și colab., 1998). Aceste viteze nu sunt specifice numai SM, ele putând fi mai scăzute și în alte afecțiuni neurologice degenerative, vasculare sau neuropatii periferice.

e. Potențiale evocate multimodale combină rezultatele de la PEV, PES și PEA.

CHIAPPA K. M. (1990) arată cum sunt potențialele evocate în cele trei forme clinice de SM: sigură, probabilă și posibilă. Astfel în SM sigură, PEV este diminuată la 85% din cazuri, PEA 67% și PES 77%. În SM probabilă procentele sunt PEV 58%, PEA 41% și PES 67%. În SM posibilă procentele sunt mai mici, PEV 37%, PEA 30% și PES 49%.

3. Examinări biologice de laborator.

Pentru sprijinirea diagnosticului clinic în SM un rol deosebit îl au investigațiile de laborator. Aceste investigații se fac din sânge, lichid cefalorahidian și din lacrimi (COYLE și colaboratorii, 1986, 1987; MAVRA și colaboratorii, 1990; LIEDTKE și colaboratorii, 1992). După TOURTELOTTE (1970) investigațiile lichidului cefalorahidian au ponderea cea mai grea în diagnosticarea SM.

Imediat după ce QUINCKE în 1891 a practicat puncția lombară, s-a trecut la efectuarea diferitelor reacții coloidale ale precipitatelor din LCR. În 1920, GUILLAIN și colaboratorii au pus la punct pentru utilizare cotidiană în investigațiile LCR, tehnica reacției benzoie coloidal.

Reacția benzoie coloidal (GUILLAIN- LAROCHE) se face cu emulsie de rășină de benzoie, cu diluții succesive de LCR în 16 tuburi. Floculare

totală se notează cu 2, cea parțială cu 1 și lipsa de floculare 0. Normal se produce o floculare în tuburile de la mijloc (adică în tuburile 8 și 9).

În cazurile de sifilis nervos se notează o floculare în primele tuburi, în meningită în ultimele două tuburi iar în SM s-a descris o floculare cu două maxime (în dromader).

Reacțiile coloidale prezintă în 75% din cazuri curbe de flocurare „în dromader", sau deviate la stânga.

Proteinorahia poate fi normală în SM. Hiperproteinorahia apare mai frecvent în evoluții lungi de peste 5–10 ani. HART (1982) găsește proteinele crescute în LCR la 25% din bolnavii cu SM.

După metoda de dozare a lui LOWRI, 50% din bolnavii cu SM au o ușoară proteinorahie crescută. Citorahia este dominată de creșterea limfocitelor; reacțiile celulare sunt situate între 20–50 celule pe mm^3. O creștere mai mare de peste 50–80 celule pe mm^3 ar îndepărta diagnosticul de SM.

În ultimul timp se susține că nu cantitatea de limfocite contează pentru diagnosticarea SM, ci măsurarea puterii supresive a celulelor din ser, cât și din LCR.

CHOFFLON și colaboratorii (1993) au efectuat o reacție autogenă limfocitară mixtă (AMLR) care măsoară puterea supresivă a celulelor din sânge și LCR. Reacția a fost efectuată pe un lot de 13 sănătoși și 6 bolnavi cu SM, efectuând culturi de celule sanguine nucleate care au fost puse în contact cu celulele producătoare de imunoglobuline G (Ig.G) stimulate prin „pokeweed mitogen" (TWM); puterea supresivă a fost exprimată procentual prin formula:

$$\% \text{ supresie} = \frac{IgG(MNC+PWM) - IgG(MNC+PWN+T \text{ cel post AMLR}}{IgG(MNC+PWM)} \times 100$$

MNC - mononucleate
PWM - pokeweed mitogen
AMLR - reacție autogenă limfocitară mixtă

IgG(MNC+PWN)=concentrație de IgG exprimate în mg/ml a culturii de celule mononucleate stimulate cu antigen PWM.

IgG(MNC+PWN+celule T post AMLR)=concentrația în mg/ml a culturii de celule stimulate cu antigen PWN și celule T după reacția autogenă limfocitară mixtă.

În SM s-a constatat o scădere a puterii supresive a celulelor limfocitare CD4+CD45RA+. În 1942, KABAT admitea că celulele mononucleate străbat bariera hemato-cerebrală, infiltrează parenchimul cerebral și

sintetizează acolo imunoglobuline. KABAT observase că în neurosifilis, procentajul de gamaglobuline în LCR este net superior procentajului net seric. El deducea din aceasta o formare de gamaglobuline în interiorul parenchimului cerebral, de unde ele erau revărsate în LCR.

După 25 de ani, KOHEN și BANNISTER (1967) au demonstrat experimental o sinteză intratecală de IgG, plecând de la limfocitele din LCR ale unor bolnavi de SM.

Mai târziu, un dozaj mai precis al proteinelor totale din LCR prin metoda LOWRY (1951) și în cele din urmă printr-o metodă imunologică, s-a permis cuantificarea cu precizie a concentrațiilor proteinelor, albuminelor și imunoglobulinelor în LCR.

Pornind de la concentrațiile astfel măsurate ale albuminei și imunoglobulinelor IgG în LCR și în ser, diverse formule matematice permit calcularea sintezei intratecale de IgG precum și cantitatea de IgG transudată (SCHILLER și SAGAR, 1983; SCHÜLLER și colaboratorii, 1987).

Redăm formula lui SCHÜLLER:

$$\text{Sinteza intratecală} = \text{IgG} \cdot \text{LCR} - \left[30 + \left(\frac{\text{Alb} \cdot \text{LCR} - 240}{60}\right)\left(\frac{\text{IgG Ser}}{1000}\right)\right] \text{ (mgr/l)}$$

MURTY (1967) și MANDLER (1982) au o altă formulă matematică pentru calcularea sintezei IgG intratecale:

$$\left[\left(\text{IgG} \cdot \text{LCR} - \frac{\text{IgG ser}}{369}\right) - \left(\text{ALB.LCR} - \frac{\text{Alb ser}}{230}\right) - \left(0{,}43\ \frac{\text{IgG ser}}{\text{IgGLCR}}\right)\right] \text{x5}$$

În paralel cu evaluarea cantitativă a sintezei intratecale, primele electroforeze pe agar, după concentrarea proteinelor din LCR (LÖWENTHAL, 1964), apoi folosind și alte suporturi de migrare, aveau să arate diferite profile.

Zona de migrație a gamaglobulinelor cu un aspect rotunjit, de talie mică și omogenă, zis policlonal, reprezintă suma unui foarte mare număr de IgG cu caracteristici clinice diferite cel LCR-ului normal. Unui profil oligoclonal, precum cel observat într-o SM arată la locul migrării gamaglobulinelor mai multe benzi, mai mult sau mai puțin separate, suprapunându-se în zona gama a profilului electroforetic observat. Acest aspect oligoclonal, în mod obișnuit regăsit la electroforeza serică, traduce o sinteză locală, în compartimentul sistemului nervos central, numită sinteză intratecală.

Electroforeza simplă a fost de curând înlocuită prin izoelectrofocalizare (IEF). Proteinele migrează pe un suport de agaroză sau de poliacrilamidă, ce conține un gradient de pH.

Devenite progresiv electric negative în cursul migrării, imunoglobulinele se pot opri la punctul lor izoelectric. Această ultimă tehnică s-a dovedit de o mare sensibilitate pentru punerea în evidență a unei distribuții oligoclonale. Combinată cu un imunoblot pe nitroceluloză, poate fi demonstrată natura imunoglobulinelor (IgG sau IgM); această distribuție nu este specifică pentru SM. Cu ocazia unei electroforeze a LCR pe gel de agaroză, o distribuire oligoclonală a imunoglobulinelor G martoră a unei sinteze intratecale este găsită la 70% din pacienții cu SM (SCHÜLLER și colaboratorii, 1977). Dacă este utilizată tehnica izoelectrofocalizării, mai mult de 90% dintre SM prezintă o distribuire oligoclonală a LCR (THOMPSON și colaboratorii, 1979; KOSTURAS și colaboratorii, 1984; STECK și colaboratorii, 1986).

MATTSON și colaboratorii (1981) au demonstrat prezența unei distribuții oligoclonale în ser la mai mult de 27% din SM. Acest aspect oligoclonal al LCR poate fi observat dacă concentrațiile IgG-urilor sunt normale, egale sau inferioare cu 50mg/l. Această anomalie, doar calitativă îmbracă atunci o valoare diagnostică considerabilă. Dacă prezența unei distribuții oligoclonale este foarte sugestivă pentru SM, ea nu este, cu toate acestea, specifică.

Într-adevăr, o distribuție oligoclonală poate fi regăsită în orice situație în care o stimulare antigenică cronică este prezentă; cel mai adesea cu ocazia unei infecții sau a unei parazitoze a SNC.

O encefalită-herpetică (SKÖNDELBERG și colaboratorii, 1981), un neurosifilis (VARDTAL și colaboratorii, 1982), o panencefalită sclerozantă subacută (VANDVIK și colaboratorii, 1976), o neurosida (RESNICK și colaboratorii, 1985; KAISER și colaboratorii, 1989), o neurocisticercoză (GOTTSTEIN și colaboratorii, 1987) și un sindrom paraneoplazic al sistemului nervos central (GREENLEE și colaboratorii, 1986) pot fi însoțite de o distribuție oligoclonală în LCR.

În SM prezența unei sinteze intratecală de imunoglobuline rămâne o enigmă completă în ceea ce privește semnificația sa. Aceste imunoglobuline sunt urmările bolii, sau joacă un rol în patogeneza ei? Rămâne ca cercetările următoare să lămurească acest lucru în scurt timp. Structura IgG din LCR arată anomalii ale repartiției lanțurilor din structura lor. Raportul dintre lanțurile de tip K și lambda este ridicat.

Aceasta ar evidenția că lanțurile ușoare sintetizate local ar fi de tip K, dar nici acest fenomen nu este specific pentru SM, el întâlnindu-se și în alte afecțiuni inflamatorii ale sistemului nervos central.

În LCR normal nu există IgM și cantități infime de IgA. În studiile lui SCHÜLLER (1980) se găsesc creșteri de IgA în 29% din bolnavii de SM și IgM în 20–40% din bolnavi.

Se poate spune că în SM se găsesc valori crescute de IgM și IgA care se datoresc tot sintezei intratecale.

Redăm mai jos investigațiile care se efectuează în laboratorul de LCR al Clinicii de Neurologie din cadrul Spitalului Cantonal Univesitar din Geneva.

1. Dozarea albuminelor din LCR (mg/l), imunoglobulinei G din LCR (mg/l), imunoglobulinei G din ser (g/l).
2. Se calculează apoi IgG transudate și IgG sintetizate local. Se aplică formula lui SCHÜLLER pentru calcularea IgG sintetizate intratecal. Pentru calculul IgG transudată sau IgG sintetizată local se mai folosesc și raportul

$$\frac{IgGLCR}{Alb.LCR}\ \text{Normal}=0,1–0,2 \quad \text{și} \quad IgG=\frac{\frac{IgGLCR}{IgGser}}{\frac{Alb.LCR}{ALb\ ser}}\ \text{Normal}<0,7$$

3. Rezultatele pot arăta un profil normal, un profil de transudație sau un profil de siteză locală caracteristic pentru SM.
4. Electroforeza pe gel de agaroză este foarte folosită, dar în ultimul timp s-a trecut la izoelectrofocalizare.
5. Izoelectrofocalizarea pe gel de agaroză cu gradient de pH. În această metodă se poate folosi LCR concentrat sau neconcentrat. În ultimul timp, acestor metode li s-au adăugat și un imunoblod pentru o diferențiere IgG și IgM.
6. În cele din urmă se fac investigații citologice atât în LCR cât și ser.

Studiul populațiilor de limfocite T este o preocupare deosebită. S-a constatat în SM o concentrație crescută în LCR a celulelor T citotoxice de tip help-inducer: CD4+CDW29+ și foarte puține celule de tip suppressor-inducer CD4+CD45RA+.

Unii cercetători, printre care și CHOFFLON notează în timpul perioadelor acute, o reducere a răspunsurilor la stimuli mitogeni. Pe de altă parte, s-a constatat la unii bolnavi o reducere a activității supresive a limfocitelor la contactul cu neuroantigenele, de unde și ipoteza că distrugerea mielinică apare ca urmare a reducerii funcției supresoare a limfocitelor T (a unor subpopulații de limfocite T, după cum am arătat mai sus).

Alte studii arată o scădere a producerii de interferoni de către limfocitele bolnave puse în contact cu anumiți virusi. Toate aceste probleme sunt o preocupare, nu numai a laboratorului imunologic din Geneva condus de CHOFFLON, ci a unei armate întregi de cercetători.

Alături de COYLE și colaboratorii (1987), MAVRA și colaboratorii (1990), LIEDTCE și colaboratorii (1992), în laboratorul condus de CHOFFLON există o preocupare deosebită pentru investigațiile imunologice din lacrimile bolnavilor cu SM. Există un avantaj major în studierea lacrimilor.Produse de glanda lacrimală, ele sunt ușor accesibile. Slaba lor cantitate nu mai reprezintă un obstacol de nedepășit în analiza lor. Pe deasupra, aceste glande nu sunt în compartimentul SNC, protejate sau izolate de bariera hematocerebrală. Compoziția lor diferită de cea a serului (cantitativ și calitativ) implică fie o barieră, fie mecanisme proprii de secreție. Comparate cu cele ale oamenilor sănătoși, lacrimile bolnavilor cu SM au o concentrație crescută în IgG și IgM, fără corelație cu concentrația serică și prezintă la electroforeză la 67% din bolnavi o distribuție oligoclonală.

Producerea factorului alfa al necrozei tumorale ca un posibil anticipator al recidivei, la pacienții cu SM este o preocupare primordială a colectivului din Clinica de Neurologie a Spitalului Universitar din Geneva, colectiv condus de M. CHOFFLON.

Evoluția SM este definită clinic, fie printr-o evoluție recidivantă-ameliorantă, fie printr-o evoluție progresivă. Succesiunea exarcerbării și remisiunii simptomelor și semnelor neurologice datorate prezenței leziunilor demielinizante multiple ale SNC, oferă un punct de reper diagnosticului clinic și evoluției bolii. Sinteza intratecală a imunoglobulinelor (IgG) susține diagnosticul. Imaginea RMN contribuie la dovedirea leziunilor demielinizante, așa cum contribuie potențialele evocate. Există dovezi că SM are o bază imună. Celulele T activate în vivo, reactive la proteina bazică mielinică sau legăturile celulare T care reacționează cu un fragment de proteină bazică sunt găsite în sângele pacienților cu SM. Mecanismul prin care celulele T activate duc la leziuni inflamatoare și demielinizante în SNC rămâne incomplet înțeles.

În EAE sensibilizarea celulelor T specifice pare să aibă loc în exteriorul SNC și aceste celule pot transfera EAE animalelor sănătoase. Totuși problema dezbătută este, dacă SM este o boală imună localizată a SNC sau o boală autoimună sistemică în SNC, cu o activitate declanșatoare în acest compartiment.

Nici un parametru biologic nu este în mod curent accesibil ca un semn specific al SM sau chiar al activității SM fie formă recidivantă–ameliorantă, fie progresivă cronică, așa cum a fost evaluată prin examinarea clinică. Doar examinarea clinică poate preveni pacientul și medicul în privința unei noi recidive sau a începutului unei remisiuni.

Diverse citochine sunt produse de celule imunocompetente. Două dintre ele: factorul alfa al necrozei tumorale (TNF alfa)și interleukin 1 Beta

(IL-1B) sunt, deasemenea mediatori importanți ai inflamației, capabili să modifice profund funcția celulelor endoteliale. TNF alfa a fost descris ca o peptidă toxică pentru oligodendrocitele în cultură.

Unii cercetători au dovedit un nivel crescut în ser și LCR a TNF alfa și IL-1B în faza activă a SM și care se modifică odată cu evoluția clinică. TNF alfa poate fi produs de astrocite și de celulele microgliale și exercită efecte puternice în cadrul SNC. TNF alfa poate distruge oligodendrocitele mature.

Scopul acestui studiu a fost de a se determina dacă o evoluție a invalidității neurologice este sau nu asociată cu un profil modificat al producerii acestor două citochine. Activitatea clinică a bolii a fost evaluată prin scala EDSS al lui KURTZKE. Sângele total a fost stimulat cu fitohemaglutinin (PHA) timp de două ore la 37°C și plasma activată a fost analizată pentru factorul TNF alfa și IL-1B.

Pacienții cu SM recidivant-ameliorantă care au suferit o recidivă și pacienții cu SM cronică progresivă au avut o capacitate mai mare a TNF alfa în comparație cu subiecții sănătoși, cu pacienții aflați într-o perioadă stabilă a bolii sau cu pacienții având afecțiuni neurologice, dar fără boală imunologică sau inflamatoare în compartimentul imun periferic.

Producția IL-1B a fost deasemenea semnificativ mai mare, dar într-o măsură mai mică, în aceleași condiții.

Concentrația TNF alfa a fost deasemnea constatată a fi semnificativ mai mare în LCR a pacienților în SM cronic progresivă, dar și la cei cu SM recidivantă-ameliorantă în recidivă, în comparație cu pacienții în SM recidivantă–ameliorantă stabilizată sau cei cu alte boli neurologice, în afară de boala inflamatoare sau imunologică a SNC.

Concentrațiile IL-1B au fost deasemenea semnificativ mai mari în SM cronic progresivă.

În plus într-un studiu longitudinal prospectiv, prin analizarea celor 42 recidive observate la cei 34 de pacienți, pe parcursul a 24 de luni de urmărire, producția TNF alfa a fost constatată anormal de mare încă cu șase săptămâni înainte de detectarea recidivei clinice. La toți pacienții, fiecare recidivă clinică a fost precedată de o creștere marcată a producției TNF alfa, sugerând o declanșare sistemică a recidivei. Aceste date sugerează că determinarea capacității de producție TNF alfa sau IL-1B ar putea fi un mijloc de monitorizare a activității bolii și mai particular, de anticipare a survenirii unei noi recidive la pacienții cu SM sau a unei modificări a modului de evoluție clinică.

În studiu s-au observat că aceste citochine scad în ser și LCR-ul bolnavului de SM cu câteva săptămâni înainte de a interveni o ameliorare în evoluția bolii.

Mecanismul de intervenție a acestor citochine este mult discutat. Ele ar putea activa celule T ucigașe, ar face bariera hematoencefalică permeabilă pentru aceste celule și în cele din urmă, ele ar avea un efect toxic asupra mielinei și oligodendrogliei.

După tratament cu corticosteroizi și imunosupresoare, aceste citochine scad atât în serul, cât și în LCR-ul bolnavilor.

Scala EDSS a lui KURTZKE nu este un instrument foarte sensibil de evaluare a activității clinice. Dovezile obiective ale activității SM, precum RMN cerebrală cu modificarea capacității producției citochimice și scorul EDSS sunt în prezent sub investigație.

Cuantificarea acestor producții de TNF alfa și IL-1B reprezintă un instrument promițător de monitorizare a activității bolii și de urmărire a efectului tratamentului. Cunoașterea capacității crescute a producției de citochine cu multe săptămâni înainte de noua recidivă ar putea fi utilă în orientarea deciziei terapeutice și este posibil ca, instituind tratamentul mai timpuriu să reducem gradul leziunilor tisulare, să încetinim evoluția bolii și să atenuăm în cele din urmă invaliditatea.

În LCR-ul bolnavilor cu SM se depistează cantități crescute de proteină bazică mielinică (PBM). LAMERS K. J. B. și colab., (1998); SELLEBSERG F. și colab., (1998) arată că PBM poate fi depistată la 84% din bolnavii cu SM, în faza de puseu și numai la 27% în faza de remisiune. Prin urmare, avem un indicator al activității bolii în SM și acesta este determinarea PBM în LCR-ul bolnavilor. LEPERD D. și colab. (1998); GIOVANNONI G. (1998) arată că gelatinaza B este crescută în LCR-ul bolnavilor de SM aflați în puseu. Nitrații și nitriții sunt în cantități crescute în LCR-ul bolnavilor cu SM, ceea ce demonstrează rolul pe care îl are oxidul nitric în patogenia SM.

RIECKMANN P. și colab. (1997) testează adezivitatea celulelor endoteliale în ser și LCR-ul bolnavilor cu SM și o găsește crescută. La aproximativ jumătate din bolnavii cu SM se pun în evidență complexe imuno-circulante în LCR. Aceste complexe imuno-circulante sunt formate din anticorpi, antioligodendrocite, anti-celule endoteliale și anti-limfocite, anti-PBM și anti-galactocerebrozide (SADATIPOUR B. T. și colab., 1998). Valorile crescute ale complexelor imue circulante în ser, dar mai ales în LCR, reprezintă un marker al severității SM.

E. Diagnosticul diferențial al SM

În general diagnosticul formelor tipice de SM este ușor de stabilit, pe baza simptomelor cardinale din seria piramidală, cerebeloasă și vestibulară,

pe baza precocității abolirii reflexelor cutanate abdominale (după unii autori un simptom aproape patognomonic), pe baza apariției la indivizii tineri și a evoluției în puseuri cu remisiuni trecătoare a simptomelor (spontane sau terapeutice). Adesea însă polimorfismul simptomatic și configurația atipică a tabloului clinic, impun diagnosticul diferențial cu o serie de afecțiuni.

KURTZKE împarte bolile cu care trebuie făcut diagnosticul diferențial clinic al SM în trei grupe.

1. Boli cu localizări multiple în sistemul nervos central și semne multiple neurologice, diseminate în timp și spațiu, asociate cu suferința nervului optic. În categoria acestor boli intră boala BEHCET; diferite disglobulinemii, anemia penicioasă cu semne neurologice, degradări centrale spinocerebeloase, alcoolismul cronic și complicațiile sale neurologice. Credem că a aminti aici ateroscleroza cerebrală și arterita temporală nu face altceva decât a lungi lista bolilor din această grupă, întrucât ambele boli sunt caracteristice vârstei peste 60 de ani, când SM debutează extrem de rar. Ea este întâlnită la aceste vârste datorită prelungirii duratei de viață în SM, dar în urma unei evoluții de cel puțin 20 de ani.

2. Boli cu localizări multiple în sistemul nervos central și cu simptome neurologice multiple, diseminate în timp și spațiu, fără semne de suferință a nervului optic.

În această grupă de boli intră leucemiile și limfoamele cu determinări în sistemul nervos central, cisticercoza cerebrală, leucoencefalopatia multifocală progresivă paraneoplazică, sarcoidoza cu determinări multiple, lupusul eritematos diseminat, meningitele cronice și în special meningita TBC.

3. Boli cu simptome multiple instabile în decursul timpului, dar fără diseminare spațială. În această grupă intră cea mai mare parte a bolilor neurologice cu care se face diagnosticul diferențial clinic al SM. Enumerăm următoarele: tumori intra și extra medulare, siringomielia sau siringobulbia, miopatiile de toate tipurile (vasculare, vertebrale, paraneoplazice, carențiale); scleroza laterală amiotrofică, tumori de fosă cerebrală posterioară, encefalita de trunchi sau rombencefalitele, atacurile ischemice cerebrale mai ales cele vertebro-bazilare și diferitele tipuri de nevrite optice (infecțioase, toxice, ereditare).

Noi considerăm că o grupă specială de boli cu care trebuie făcut diagnosticul diferențial al SM încă de la debutul ei, dacă se poate, este grupa celorlalte boli considerate demielinizante.

În această grupă, POPOVICIU și colaboratorii (1975) include neuromielita optică acută (oftalmo-neuromielita; boala lui DEVIC) encefalita (leucoencefalomielita) periaxială difuză sau boala lui SCHILDER,

leucoencefalita demielinizantă concentrică sau boala lui BALO și encefalitele și encefalomielitele diseminate, secundare bolilor eruptive și postvaccinale.

La ora actuală, diagnosticul diferențial al SM făcut de către KURTZKE pe criterii exlusiv clinice este depășit, datorită apariției de noi investigații paraclinice în SM, care ușurează diagnosticul diferențial.

Un progres în diagnosticul diferențial al SM sunt criteriile lui POSER (1983), care pe lângă simptomatologia clinică includ și investigații paraclinice neurofiziologice (potențialele evocate); examinările din lichidul cefalorahidian și sânge, tomografia computerizată și cea mai modernă, rezonanța magnetică nucleară a măduvei și creierului. În 2001, McDONALD și colab. au stabilit noi criterii de diagnostic al SM, descrise într-un capitol anterior.

Considerăm că trecerea în revistă a diagnosticului diferențial al SM, cu toate afecțiunile enumerate în grupele de boli descrise, este inutil. Vom trece în revistă diagnosticul diferențial al SM cu afecțiunile neurologice cele mai frecvent întâlnite și neaparat cu toate leucoencefalomielitele demielinizante.

Compresiunile medulare pot avea în evoluție și remisiuni, dar cel mai frecvent debutul lor este progresiv. Cele situate cervical pot să fie confundate mai ușor cu SM. Compresiunile medulare debutează cu o fază radiculară, când bolnavul acuză dureri radiculare uni- sau bilaterale. Urmează faza de compresiune medulară propriu-zisă, care poate fi parțială, manifestată printr-un sindrom BROWN-SEQUARD, sau totală, când practic avem un sindrom paraplegic.

Compresiunile medulare vor fi eliminate din diagnostic pe baza lipsei tulburărilor de sensibilitate caracteristice acestor compresiuni și pe baza evoluției. Este prezentă disociația albumino-citologică. În SM proba QUECKENSTEDT este normală, iar mielografia cu lipiodol arată un tranzit subarahnoidian bun, exceptând cazurile care dezvoltă o arahnoidită spinală secundară.

Potențialul somestezic evocat și mai ales, rezonanța magnetică nucleară a măduvei vor fi utile pentru precizarea diagnosticului.

Siringomielia sau siringobulbia pune probleme de diagnostic diferențial, cu forma lent progresivă a SM, mai ales că debutul ei poate fi la orice vârstă. Caracteristic pentru siringomielie este tulburarea de sensibilitate de tip disociație siringomielică mai rar întâlnit în SM. Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară ne vor preciza în cele din urmă diagnosticul.

Arahnoiditele spinale vor fi îndepărtate prin examenul mielografic cu lipiodol. Uneori se impune diagnosticul diferențial cu o mielită specifică

sau nespecifică. În mielita specifică, anamneza și pozitivitatea reacției WASSERMANN în sânge și lichid sunt relevatoare.

Paraplegia spasmodică familială a lui STRÜMPELL-LORRAIN se caracterizează prin prezența paraplegiei cu mare contractură, absența semnelor cerebelo-vestibulare și desigur, prin caracterul familial.

Formele de SM cu predominanța ataxiei și a semnelor cerebeloase trebuie cu grijă diferențiate de boala lui FRIEDREICH și degenerescențele spino-cerebeloase, pe baza elementelor caracteristice acestor boli: caracterul familial, evoluție mai lungă, modificări trofice (picior scobit, cifo-scolioză), reflexele osteotendinoase abolite în boala lui FRIEDREICH, etc.

SM cu tulburări de sensibilitate profundă trebuie uneori diferențiată de tabes și de sindromul de fibre lungi din anemia pernicioasă. În tabes există uneori tulburări de sensibilitate profundă, ataxie, semnul lui Argyll-Robertson, reacții pozitive pentru lues în sânge și lichidul cefalorahidian.

Anemia pernicioasă la un bolnav tânăr cu tulburări de sensibilitate profundă, ataxie și uneori semne piramidale se diferențiază greu de o SM. Examenul hematologic, inclusiv al măduvei osoase, al secreției gastrice, anticorpi antimucoasă gastrică vin în sprijinul diagnosticului de anemie penicioasă.

Scleroza laterală amiotrofică se poate confunda cu SM, atunci când în tabloul clinic predomină semnele din sindromul de neuron motor central. Absența oricărei tulburări de sensibilitate, prezența furnicăturilor, examenul electromiografic, ne ajută să susținem diagnosticul de scleroză laterală amitrofică. Din grupul mielopatilor, cele mai întâlnite sunt: mielopatia vertebrală și mielopatia paraneoplazică.

Făcând diagnosticul diferențial între mielopatia vertebrală și SM suntem ajutați de modificările radiologice întâlnite pe aproape toată coloana și vârsta mai înaintată a bolnavilor cu mielopatie vertebrală. Instalarea simptomatologiei neurologice este precedată de o perioadă destul de lungă în care bolnavii viitori de mielopatie acuză tabloul clinic al spondilozei, discartrozei și a altor procese inflamatorii și degenerative ale coloanei vertebrale. Pentru un diagnostic cert este nevoie de mielografie gazoasă sau cu lipiodol.

Mielopatia paraneoplazică nu este greu de diagnosticat atunci când apare după ce știm că bolnavul este purtătorul unui proces neoplazic. Mai greu este de diagnosticat atunci când un proces canceros debutează printr-o complicație de tip mielopatie.

Investigațiile sanguine și impregnația paraneoplazică ne ajută să facem diagnosticul diferențial al mielopatiei paraneoplazice la un tânăr – de debutul SM. Aceleași probleme se pun și la diagnosticul diferențial al

SM cu leucoencefalopatia multifocală progresivă, atunci când apare la un tânăr, dar această afecțiune apare de obicei tardiv în cursul carcinoamelor și foarte rar ca fenomen inaugural.

Boala lui Behcet se manifestă, în afară de semne neurologice de trunchi cerebral, care o aseamănă cu SM și prin semne specifice ei: uveită, prelifebrită, hemoragii retiniene, episoade de stomatită, ulcerații scrotale și febră.

Tabloul clinic al sarcoidozei, care cuprinde și semne neurologice de trunchi cerebral, cerebeloase, piramidale poate da confuzie cu SM. Adenopatiile hilare, leziunile oculare, cutanate ușoare și parotidiene, care apar în sarcoidoză, ne ajută în stabilirea diagnosticului.

Lupusul eritomatos diseminat și poliartrita nodoasă, prin polimorfismul lor evolutiv, cu recidive, leziuni diseminate în întreg sistemul nervos central, dacă apar la un tânăr, se pot confunda cu o SM. Fiind afectate mai multe sisteme, în aceste boli apar în plus față de SM: febra, manifestări cutanate, articulare, cardiovasculare, renale, pulmonare etc.

Cisticercoza cerebrală, prin manifestările ei recurente poate sugera o SM. Tomografia computerizată reprezintă cel mai important mijloc de diagnostic al cisticercozei cerebrale.

Tumorile cerebrale cu diferite localizări, pot face greu diferențierea, mai ales la debut, de o SM.

Tumorile de fosă cerebrală posterioară: tumori de cerebel, glioame infiltrative de trunchi, neurinomul de acustic sunt cele mai frecvente tumori, care pot fi confundate în faza inițială cu debutul unei SM. Astăzi tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară ușurează foarte mult diagnosticul diferențial al acestora față de SM.

Encefalitele de trunchi și mai ales rombencefalitele se confundă frecvent cu debutul unei SM. În multitudinea de simptoame neurologice, unele destul de severe, semnele afectării piramidale sunt mai puțin exprimate în aceste encefalite. Caracteristica lor este și evoluția progresivă spre ameliorare până la vindecare completă în 6–12 luni.

În ultimul timp, datorită scăderii vârstei bolnavilor atinși de atacurile ischemice vasculare cerebrale, tot mai mult se pune problema diagnosticului diferențial al acestora (cu deosebire cele în teritoriul vertebrului bazilar) cu SM.

Majoritatea autorilor argumentează diagnosticul diferențial al acestor afecțiuni pe prezența semnelor de ateroscleroză cerebrală la bolnavii cu atacuri ischemice.

Bazați pe experiență îndelungată în îngrijirea și tratarea afecțiunilor vasculare cerebrale (spitalul nostru a tratat peste 50.000 afecțiuni vasculare

cerebrale în aproape 40 de ani) noi susținem că, din ce în ce mai mult, aceste semne de ateroscleroză cerebrală nu sunt așa de evidente clinic. Vârsta bolnavilor cu atacuri eischemice cerebrale a scăzut vertiginos sub 40 de ani. La ora actuală, noi considerăm că diagnosticul diferențial al SM cu atacurile ischemice cerebrale este unul dintre cele mai greu de făcut, mai ales, că acestea din urmă, mulți ani sunt repetitive, complet regresive și cu perioade lungi asimptomatice între atacuri.

Examinările ultrasonografice, imunologice și arteriografice ne pot ajuta să facem cât mai devreme diagnosticul diferențial al SM față de atacurile ischemice vertebrobazilare, la adultul tânăr.

Degerenescența hepato-lenticulară, în care predomină semnele cerebeloase se diferențiază de SM prin prezența inelului Kayzer-Fleischer, tulburările metabolismului cuprului, scăderea ceruloplasminei serice și atingerea ficatului.

Se știe că relația dintre nevrita optică și SM este destul de controversată. Cei mai mulți autori susțin că nevrita optică retrobulbară este o formă benignă de SM. Alți autori susțin că nevrita optică recurentă este o identitate separată. Totuși, noi avem în observația noastră cazuri de nevrită optică, care după câțiva ani au dezvoltat un tablou clasic de SM. Nu prea avem nevrită optică care nu a dezvoltat o SM, probabil că și din motivul că acești bolnavi sunt în îngrijirea oftamologilor și uneori aceștia nu-i îndrumează spre noi, neavând acuze neurologice sau, chiar dacă sunt trimiși, bolnavii nu vin, din aceleași motive. De fapt, nu avem nici un element sigur clinic sau paraclinic care să permită direfențierea unei nevrite optice, care va rămâne izolată, de una care va evolua spre o SM.

Asocierea unei nevrite optice bilaterale cu o mielită acută crează după unii autori, un tablou neurologic caracteristic oftalmo-neuromielitei sau boala lui DEVIC. Majoritatea autorilor sunt de acord că această boală este o neuroviroză. Unii autori o consideră ca o afecțiune aparte, independentă, alții susțin că este o formă particulară de SM sau o clasează în cadrul encefalomielitei acute diseminate, întrucât în afara fenomenelor de mielită și nevrită optică, pot apărea uneori și leziuni cerebrale de demielinizare. Boala debutează de regulă brusc, însoțită de un episod febril. alteori simptomele se instalează în câteva zile sau săptămâni. Se instalează nevrita optică și un sindrom medular, de tip mielită difuză. Evoluția este diferită de la caz la caz. Uneori evoluează cu paralizia ascendentă de tip Landry cu sfârșit letal, alteori există posibilități de vindecare cu regresiune completă a tuturor simptomelor. De multe ori, după câteva luni sau ani de remisiune, pot să apară recidive optice sau medulare, fapt care ne face să ne gândim la o SM. Oricum, tratamentul este identic cu al puseului acut al SM.

Encefalita (leucoencefalomielita) periaxială difuză sau boala lui Schilder reprezintă o neuroinfecție demielinizantă de etiologie foarte probabil virotică (atingând aproape simetric substanța albă a emisferelor cerebrale). Mulți autori afirmă că boala lui Schilder reprezintă o formă specială, (cerebrală) a SM. Boala se observă în special la adolescenți și tineri, caracterizându-se prin variate simptome, care după cum predomină, crează diferite forme clinice ale bolii. Simptomele mai întâlnite sunt:

a) Deficiențe motorii piramidale, flasce la debut apoi spastice, realizând hemiplegii, paraplegii, diplegii cu semne piramidale.

b) Afazie de diferite forme clinice și apraxie.

c) Tulburări de vedere de tip hemiamopsie sau cecitate de tip cortical.

d) Simptome pseudotumorale cu cefalee, vărsături, stază papilară etc.

e) Crize epileptice sau de tip Jacksonian,.

f) Tulburări psihice afectând în special sfera intelectuală, mergând până la demență.

g) Uneori se pot asocia semne cerebeloase sau semne de atingere medulară.

h) Sindrom febril prelungit.

Boala poate evolua acut, subacut sau cronic. Atunci când evoluează cronic, prezintă puseuri succesive, ca în SM. Tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară asociată metodelor moderne imunologice de investigare a LCR ne pot ajuta în stabilirea diagnosticului.

Leocuencefalita demielinizantă concentrică (boala lui Balo) reprezintă o afecțiune demielinizantă difuză asemănătoare cu boala lui Schilder. A fost izolată de aceasta datorită caracteristicii anatomo-patologice constând în demielinizarea concentrică perivasculară. Simptomatologia bolii este asemănătoare cu encefalita Schilder (având o evoluție rapidă spre exitus în 2–5 ani).

Formele maligne de SM descrise de SCHAPIRO ar putea fi de fapt aceste două forme de boli demielinizante descrise de Schilder respectiv de Balo.

POPOVICIU și colaboratorii (1975) atrag atenția că debutul unei SM poate fi confundată cu encefalomielita diseminată acută, o formă pe care autorii de mai sus o tratează ca o entitate clinică separată. Debutează brutal printr-o stare infecțioasă febrilă, instalându-se în scurt timp femomenele mielitice, însoțite de cele mai multe ori de simptome cerebelo-ponto-bulbare și uneori de un episod confuzional. Evoluția poate fi letală, sau după un stadiu acut poate să evolueze cronic cu un tablou asemănător SM, de care nu poate fi deosebită practic.

Datorită faptului că encefalitele sau encefalomielitele secundare post eruptive (rujeolă, rubeolă, varicelă etc.) și post vaccinale sunt considerate afecțiuni demielinizante, trebuie să facem diagnosticul diferențial al SM și cu aceste afecțiuni.

Encefalomielite post eruptive și post vaccinale sunt precedate de respectivele boli eruptive sau de o vaccinare, mai ales cea antirabică. Această constatare este un prim fapt ce pledează împotriva SM. Se știe însă că uneori, SM poate debuta după o viroză sau după o vaccinare, ceea ce îngreunează diferențierea acesteia de către o encefalo-mielită post vaccinală, de exemplu. Numai evoluția în timp a afecțiunii poate să ne spună că aceasta este o encefalomielită secundară sau o SM veritabilă, vaccinarea sau viroza eruptivă fiind doar un factor declanșator.

În ultima vreme, datorită creșterii frecvenței cazurilor de SIDA se pune problema și diagnosticului diferențial între această boală (la debut) și SM. Aici investigațiile de laborator sunt de real folos, SIDA beneficiind de teste specifice de diagnostic.

În cele din urmă, cu toate că nu există un test specific de diagnostic al SM, un clinician experimentat poate stabili un diagnostic destul de precis printr-o anamneză minuțioasă și o examinare clinică foarte atentă, bazându-se și pe datele paraclinice ca: rezonanță magnetică, potențiale evocate și analiza LCR.

Polimorfismul clinic al SM este atât de mare, încât dacă dorim să punem un diagnostic pe semnele clinice, se cer bogate cunoștințe clinice neurologice, de medicină internă, dermatologie etc. Astfel, exemplificând: la o femeie bolnavă, apariția simultană sau succesivă a unor tulburări vizuale și a unei atingeri medulare ar trebui să ne gândim la un lupus eritematos diseminat (mai ales dacă i se asociază și tulburări ale comportamentului și/sau epilepsie).

Asocierea unor semne de atingerea a trunchiului cerebral și a unei pleiocitoze prezente în lichidul cefalorahdian ne-ar face să suspectăm o sarcoidoză.

Noțiunea de înțepătură de căpușă a unui eritem tranzitoriu însoțite de artralgii evocă o boală al lui LYME.

Apariția de semne neurologice difuze la un pacient născut în Africa de Nord trebuie să ne ducă cu gândul la o boală Behcet.

Analiza imaginilor de RMN ne va evoca uneori diagnosticul de accidente ischemice vasculare multiple, legate de o vasculită a sistemului nervos central, ca și acela de limfoame cerebrale multifocale.

Cât despre apariția progresivă a unei parapareze ne poate orienta, în funcție de vârstă și contextul clinic, spre o patologie a articulației cranio-

cervicale sau a măduvei cervicale și nu în cele din urmă la o parapareză legată de virusul imunodeficienței câștigate.

Sigur, la stabilirea diagnosticului, clinicianul trebuie să apeleze și la examinările paraclinice pentru a pune un diagnostic exact. Contribuie la demonstrarea naturii inflamatorii și imunologice a afecțiunii examenul lichidului cefalorahidian. Totuși, trebuie subliniată absența specificității acestor modificări ale lichidului. Astfel modificări ale LCR comparabile cu cele care sunt observate în cursul SM se întâlnesc și în alte afecțiuni (meningite, sindromul lui Guillan și Barré).

Deasemenea, anomalii ale potențialelor evocate sunt detectate de fiecare dată când o leziune, de orice natură ar fi, distruge sau face să sufere calea exploarată.

Prezența zonelor de semnal înalt în creier cu ocazia RMN nu este nici ea sinonimă cu SM. Altfel spus, analiza rezultatelor furnizate de examenele complementare este făcută în strânsă legătură cu aceea a simptomatologiei clinice, numai dacă acest demers este respectat, examenele paraclinice pot fi considerate ca un ajutor pozitiv pentru diagnosticul diferențial al SM.

SM mai trebuie diferențiată de următoarele boli, întâlnite mai rar:

Granulomatoza Wegener se caracterizează printr-o vasculită necrozantă și inflamații granulomatoase. Determinările neurologice apar la 50% din bolnavi, cele mai frecvente fiind neuropatiile periferice, urmate de determinările din partea sistemului nervos central. Acestea din urmă seamană din punct de vedere clinic cu SM.

Boala Whipple este o afecțiune multisistemică produsă de microorganisme sensibile la antibiotice. Simptomele de bază sunt tulburări gastrointestinale, artrite, limfoadenopatie, oboseală, febră. Simptomele neurologice se întâlnesc la 10% din bolnavi și se manifestă prin demență, sindroame hipotalamice cu polidipsie, polifagii, epilepsie, tulburări de somn, inapetență, oftalmoplegie.

Encefalopatiile mitocondriale care apar la adultul tânăr se diferențiază foarte greu de SM. Dintre acestea boala MELAS este cea mai răspândită și se manifestă prin deficit motor, crize epileptice și oftalmoplegie externă. Majoritatea encefalopatiilor mitocondriale sunt ereditare și de aceea se deosebesc greu de SM familială. Caracteristic pentru boala MELAS este creșterea serică a acidului lactic (HARDING A.E. și colab., 1992; MATTHEWS P. M. și colab., 1991).

Malformația Arnold-Chiari cu debut clinic în perioada adolescenței se diferențiază greu de SM, mai ales că uneori această malformație se manifestă prin pusee și remisiuni de sindrom cerebelos, sindroame bulbare,

cu instalarea în cele din urmă a unei parapareze spastice. Diagnosticul de SM este pus cu ajutorul radiografiilor, tomografiilor computerizate sau în cele din urmă cu RMN-ul articulației cranio-cervicale. De asemenea examenul LCR este normal (WOLPERT S. M. și colab., 1987).

Leucoencefalopatia arterosclerotică subcorticală sau *Boala Binswanger* se deosebește foarte greu de SM, mai ales dacă apare la o vârstă sub 50 ani. Boala se manifestă cu o demență vasculară, și apare mai frecvent după 50 de ani. Modificările RMN sunt foarte asemănătoare, cu apariția hipersemnalului T2 situate subcortical, substanța cenușie fiind intactă. Există însă câteva diferențe RMN între boala Binswanger și SM. În boala Binswangner modificările sunt mai frecvente în ganglionii bazali, iar în SM modificările sunt mai frecvente în corpul calos și punte (SKEHAN S. J. și colab., 1995; CHABRIAT H. și colab., 1997).

Leucoencefalopatia multifocală progresivă este o bolă demielinizantă produsă de un virus din familia Popova, care atacă oligodendrocitul, ceea ce duce la pierderea mielinei. Leziunile RMN se localizează mai ales în zonele subcorticale, de aceea diagnosticul diferențial față de SM este foarte greu de făcut. Boala este foarte rară și atacă toate vârstele.

Atrofia optică Leber este o atrofie optică apărută la adultul tânăr (HARDING A. E., 1992), cu o rapidă pierdere a vederii. Se diferențiază față de neuropatia optică retrobulbară din SM prin carcterul său ereditar, prin faptul că se însoțește de un sindrom piramidal și cerebelos.

Una dintre cele mai asemănătoare boli cu SM este *parapareza spastică tropicală*. Aceasta, datorită faptului că debutează în jurul vârstei de 40 de ani, evoluează lent progresiv la fel ca forma primar progresivă a SM, în LCR se evidențiază benzi oligoclonale, iar imaginile RMN sunt aproape identice cu cele din SM. Atunci când bolnavul provine din zona tropicală, iar leziunile RMN sunt de dimensiuni mai mici înclinăm spre diagnosticul de parapareză spastică tropicală.

Adrenoleucodistrofia legată de cromozomul X se manifestă la adultul tânăr ca adrenomieloneuropatia (DOOLEY J. M. și colab., 1985) care seamană cu SM, mai ales că uneori se manifestă numai prin parapareză spastică și are benzi oligoclonale în LCR. Detectarea în plasmă a acizilor grași cu lanțuri foarte lungi caracteristică adrenoleucodistrofiei, lămurește diagnosticul.

Poliarterita nodoasă afectează arteriolele din sistemul nervos central, dând leziuni multiple în substanța albă, greu de diferențiat de cele din SM. Uneori apar și benzi oligoclonale în LCR. Diagnosticul poate fi pus numai atunci când apar bine conturate simptomele poliarteritei nodoase.

Sindromul Sjogren primar se aseamănă foarte mult cu SM având simptome asemănătoare cu aceasta: semne medulare, cerebeloase, tulburări de vedere, oftalmoplegie internucleară. De asemenea, pot apare în LCR benzile oligoclonale. Diferența dintre cele două boli este faptul că în sindromul Sjogren apare o distrucție în glandele salivare și lacrimale, ceea ce nu apare în SM (ALEXANDER E. L. și colab., 1986; SANDBERG-WOLLHEIM M. și colab., 1992).

Sindromul Cadasil este o afecțiune ereditară în care apare o arteriopatie cerebrală autosomal dominantă cu infarcte subcorticale și în substanța albă a emisferelor cerebrale (CHABRIAT H. și colab., 1997). Se deosebește de SM prin faptul că apare la o vârstă mai înaintată decât aceasta (40–50 ani), simptomatologia clinică este de atacuri ischemice recurente, după care se instalează o demență.

În literatura de specialitate sunt prezentate cazuri de SM manifestate prin simptome clinice mai puțin întâlnite. Astfel, BURGERMAN R. și colab. (1992) prezintă bolnavi cu SM manifestată prin simptomatologia spondilozei cervicale.

MAO C. C. și colab., (1988) relatează cazuri de SM cu mișcări involuntare de tip extrapiramidal. Ni se pare mai ieșit din comun existența de bolnavi cu SM cu simptomatologie clinică de tip psihoză cronică atipică (KOHLER J. și colab., 1988) sau chiar demență (LEYNE și colab., 2004).

F. Formele clinice ale SM și evoluția lor

Evoluția SM este foarte variată și greu de prevăzut. Pentru a putea descrie diferitele forme clinice de evoluție propuse de diverși autori este necesar să redefinim noțiunile de puseu, remisiune și progresie. Aceasta este necesară, datorită faptului că indiferent care sunt autorii sau formele clinice evolutive descrise de aceștia, toți au folosit în descrierea lor variabilitatea în succesiune și intensitatea puseului, remisiunii și progresivității.

S-au găsit definiții ale acestor noțiuni care să satisfacă pe toți cercetătorii și clinicienii. Un *puseu* este definit de apariția unor simptoame și (sau) a unor semne neurologice, cu sau fără confirmare obiectivă, ce durează cel puțin 24 de ore, sau de agravarea sau reapariția unor simptome și (sau) a unor semne ce regresează, se stabilizaseră sau se ameliorașeră de cel puțin o lună.

O *remisiune* este o ameliorare demonstrată și durabilă (timp de o lună cel puțin) a unor simptome și (sau) a unor semne ce au durat cel puțin 24 de ore.

O *progresie* corespunde unei evoluții a bolii caracterizată de un handicap crescând cu majorarea semnelor, fără stabilizare de cel puțin 6 luni.

Unii autori, prentru a descrie formele clinice evolutive, definesc în plus și noțiunea de *debut* și *stadiu latent* (Mc. ALPINE, 1968). Astfel *debutul* este primul sau primele simptome ale bolii, iar *stadiul latent* este intervalul dintre puseuri. Debutul poate fi *latent insidios* sau *brutal*; în general debutul leziunilor în sistemul nervos central nu coincide întodeauna cu primele manifestări clinice ale bolii, pe care noi îl considerăm debutul real al bolii. În ceea ce privește intervalul dintre puseuri, acesta poate dura de la câteva săptămâni până la mai mulți ani. Sunt descrise intervale între pusee de până la 17 ani. În acest interval boala este aparent inactivă, unii mai numindu-l și stadiul latent.

MENAGE P. și colaboratorii (1991), referindu-se la aceste definiții distinge trei tipuri de evoluție a SM:

1) Forma remitentă (R);
2) Forma progresivă (P);
3) Forma remitent-progresivă (RP).

În sânul acestor trei grupe principale se pot identifica diferite subgrupe. Astfel în grupa „R" boala poate avea multiple accese apropiate, sau se poate rezuma la câteva accese, chiar la una. În acest cadru autorii situează formele benigne pe care le vom descrie mai târziu. În grupa „P" partea evolutivă a bolii poate fi foarte variabilă. În sfârșit, în grupa „RP" progresia (pe care accesele vin eventual să se grefeze) poate surveni în momente forte diferite ale evoluției (de obicei după 10 ani de evoluție).

MARBURG (citat de STAMATOIU, 1989) a recurs la o clasificare acceptată de mulți clinicieni. Astfel descrie: 1 – forma acută malignă; 2 – forma comună remitentă; 3 – forma progresivă cu evoluție cronică rezistentă terapeutic; 4 – forme benigne sau fruste. Aceste forme benigne au fost privite mult timp cu rezerve, dar în prezent ele sunt consemnate aproape în toate lucrările sub diferite denumiri:

1 - Forme abortive unde intră cazurile cu remisiuni spontane după primul puseu.
2 - Forme fruste cu simptome puține și abia evidențiate clinic;
3 - Forme silențioase care au potențial evolutiv foarte puțin.

SCHAPIRO R. T. (1991), descrie în funcție de evoluție următoare forme de SM:

1 - SM benignă care dezvoltă mici progresii
2 - Forma benignă, cu pusee și remisiuni care prezintă o fluctuație a simptomelor și un handicap mediu
3 - Forma cronică în pusee, care se manifestă printr-o creștere semnificativă a handicapului după fiecare puseu
4 - Forma cronică progresivă care se caracterizează prin lipsa remisiunilor și o continuă progresie a handicapului

5 - Forma acută progresivă care este definită printr-o progresie rapidă a handicapului și care poate duce rapid la exitus. Se mai numește și forma malignă.

După CHOFFLON (1993), caracteristica cea mai remarcabilă a SM este evoluția sa clinică individuală și imprevizibilă. Spontan și definitiv rezolutivă, evoluând prin pusee și remisiuni succesive, provocând cu ocazia unei evoluții cronice sechele neurologice din ce în ce mai invalidante sau excepțional de rapid mortală ca în sindromul lui MARBURG, SM oferă o gamă foarte variată de tulburări clinice evolutive.

În ciuda diversității individuale, clinice este totuși posibil să clasăm pacienții ce suferă de SM în diferite categorii evolutive.

Am văzut câteva clasificări ale formelor evolutive de SM. Iată cum arată categoriile evolutive descrise de neurologul și imunologul CHOFFLON M. (1993) de la Clinica Universitară din Geneva.

0 - SM suspectă
1 - Forma evolutivă: puseu-remisie fără sechele
2 - Forma puseu-remisie, în puseu
3 - Forma puseu-remisie cu sechele, în remisie
4 - Forma puseu-remisie cu sechele, în puseu
5 - Forma cronic progresivă fără puseu
6 - Forma cronic progresivă cu puseu

Doar perioade de observație, uneori prelungite permit să se evalueze clinic categoria evolutivă. După CHOFFLON M. (1993), perioadelor de evoluție clinic determinate îi corespund perioade bilogic active sau inactive (sau puțin inactive). Categoriile biologic active ar corespund categoriilor evolutive 2, 4, 5, 6, iar categoriile biologic inactive (sau puțin active) formelor evolutive 1 și 3.

CHOFFLON M. (1993) aduce noi completări noțiunilor de puseu, remisie, progresivitate, perioadă stabilă etc. Astfel *puseul* este definit ca un episod (exacerbare) al bolii manifestat prin una sau mai multe simptome neurologice, cu sau fără confirmare obiectivă, putând fi și subiective sau chiar anamnestice (parestezii, diplopii), dar care trebuie să fi durat mai mult de 24 de ore.

Exacerbarea poate fi prin semne noi sau prin agravarea unor semne neurologice vechi ale bolnavului. *Puseul* trebuie să modifice scara de evoluție KURTZKE cu mai puțin de 0,5 puncte, în indexul ambulator cu mai puțin de un punct. Modificările scalei lui KURTZKE sau a indicelui ambulator trebuie să dureze mai mult de 5 zile și mai puțin de 8 săptămâni.

Remisia este definită ca o ameliorare a semnelor și (sau) simptomelor bolii, prezente cel puțin 24 de ore. Remisia, pentru a fi semnificativă, trebuie să dureze cel puțin o lună.

Progresivitatea este o perioadă când leziunile și puseele nu sunt individualizate, simptomele și semnele apărând succesiv, constatându-se o agravare care durează cel puțin 6 luni. Progresivitatea poate fi lentă, când trecerea la un alt scor de evolutivitate se face în mai puțin de 2 ani și rapidă când scorul de evolutivitate se modifică în mai puțin de un an.

Perioada stabilă este definită de CHOFFLON ca o perioadă de 1 an sau 2 ani, fără progresivitate, fără pusee și fără remisii.

Observăm că din cele șase forme evolutive descrise de CHOFFLON, patru categorii (1, 2, 3, 4) sunt descrise ca forme „puseu-remisie" diferența dintre cele patru forme făcându-se doar prin perioada ce urmează după aces prim stadiu „puseu-remisie"". Astfel, la forma 1 urmează o recuperare completă fără sechele, la forma evolutivă 2 urmează un nou puseu, la forma 3 rămân sechele și în remisie pe o perioadă îndelungată, iar la forma 4, o perioadă de sechelaritate, peste care urmează un nou puseu.

Forma cronică progresivă prelungește cel mai adesea o evoluție prin puseu, dar poate și să se stabilească dintr-o dată, mai ales cu ocazia unui debut al bolii spre 40 de ani și în asociere preferențială cu un haplotip DR4/DQW8 (ODERUG și colaboratorii citați de CHOFFLON). În acest caz remisiile și puseele nu mai sunt individualizate (simptomele și semnele apar progresiv și invaliditatea se agravează din ce în ce mai mult, fără a cunoaște nici o stabilizare).

Arbitrar, o *formă cronică-progresivă* definește o agravare clinică constantă timp de 6 luni, cel puțin (WEINER și ELLISON,1983). Această agravare trebuie să corespundă unei creșteri de cel puțin 1 punct pe scara lui KURTZKE, care cuantifică gradul de invadilitate pe care-l prezintă la un moment dat al istoriei bolii. O formă cronică-progresivă, fără puseu trebuie distinsă de o formă cronică progresivă cu puseu.

Pentru a analiza biologic SM, CHOFFLON M. (1993) alege categoria cronică-progresivă, fără puseu. Acestă alegere este dictată de o mai bună omogenitate a bolnavilor analizați. Viteza lor de agravare clinică poate fi variabilă, dar acești bolnavi au în comun o stare permanent inflamatorie a bolii lor. Dacă este vorba de o activitate biologică constantă sau din contră, de o succesiune atât de apropiată a puseelor, încât clinica nu mai poate să le individualizeze, nimeni nu o știe.

În formele evolutive, unde puseul se distinge clar de remisie, studierea unor parametri clinici și biologici permit cunoașterea mai din vreme, pregătirea unui nou puseu clinic. Aceasta, datorită faptului că modificările biologice premerg apariția semnelor clinice.

BĂJENARU O. și colab. (2004) prezintă clasificarea formelor de SM în funcție de evoluția clinică. Cea mai frecventă formă clinică a SM este forma recurent-remisivă (SMRR). Se caracterizează prin pusee clinice bine definite cu remisiune completă sau persistența unor semne minime. Între pusee nu se constată elemente de progresivitate a bolii.

Recidiva (recurența, recăderea sau puseul) înseamnă apariția de semne clinice sau reapariția celor anterioare, cu durată de minimum 24 de ore. Recidivele tipice se instalează de obicei în câteva zile, durează câteva săptămâni sau luni, fiind urmate de remisiuni. Trei tipuri de recidivă sunt tipice pentru SM. Acestea sunt nevrita optică, mielopatia și simptome din partea trunchiului cerebral.

Remisiunea înseamnă recuperarea completă sau parțială, dar caracterizată prin lipsa de progresie a semnelor clinice.

După mai multe recidive, pacienții prezintă unele deficite reziduale precum: diplopie, reducerea acuității vizuale, imperfecțiuni ale mișcărilor conjugate ale globilor oculari, sindrom piramidal cu prezența reflexelor patologice caracteristice ale acestui sindrom, tulburări de mers, tulburări ale sensibilității proprioceptive (mai ales cea vibratorie) la membrele inferioare și tulburări de micțiune. Această formă clinică debutează în jurul vârstei de 30 ani și apare mai ales la femei.

Forma primară cronică progresivă (SMPP) de la început are o progresie lentă a simptomelor bolii, fără o agravare bruscă sub formă de pusse, cu faze temporare de platou și remisiuni foarte discrete ale simptomelor bolii. Debutul acestei forme este la o vârstă mai mare (38 ani), rareori apare nevrita optică ca simptom de debut, este frecventă parapareza, la examinarea RMN se evidențiază leziuni mai puține și mai mici decât la SM recurent-remisivă, foarte rar cu preluare de substanță de contrast, și frecvent fără leziuni cerebrale. Aproximativ 10% din bolnavi îmbracă această formă clinică de evoluție.

Scleroza multiplă secundar progresivă (SMSP) apare inițial sub formă de pusee, ulterior cu evoluție progresivă cu sau fără pusee, acompaniată de remisiune incompletă a puseelor. Reprezintă transformarea tipului recurent-remisivă, după aproximativ 10 ani de evoluție. Unele caracteristici ale formelor de SM recurent-remisivă pot identifica riscul crescut al anumitor pacienți de a evolua către forma secundar-progresivă. Aceste caracteristici sunt vârsta peste 35 ani la debut, debutul cu determinări multiple (în special cu tulburări motorii și sfincteriene), mai mult de două recăderi în primul an, creșterea frecvenței recăderilor în ultimii ani de evoluție, remisiune slabă după recădere, atingerea unui scor de handicap EDSS mai mare de 3,5 la un moment dat al evoluției, scor de handicap EDSS mai mare de 3,0 după

3 ani de evoluție, deficite piramidale moderate și prezența unui mare număr de leziuni la examenul RMN. Se admite că aproximativ 80% din bolnavii cu SM recurent-remisivă vor prezenta, după cel puțin 10 ani, forma secundar progresivă.

Forma progresivă cu recurență a SM (SMPR) se caracterizează prin progresie continuă de la debut, dar cu episoade acute de agravare a tabloului clinic, cu sau fără recuperare completă. Este o formă aparte de SM, în care poate evolua forma primar progresivă.

Așa după cum am descris și noi, BĂJENARU O. și colab. (2004) descriu două forme particulare de SM, în funcție de severitatea clinică: forma rapid progresivă (malignă) cu invaliditate severă de la început sau chiar deces și forma benignă, care este mai mult o apreciere prognostică decât o formă clinică propriu-zisă, diagnosticată atunci când la peste 10 ani de la debut nu există o agravare clinică sau nu s-a depășit scorul de handicap EDSS de 3,0.

După ROXANA CORNĂȚEANU (2004), simptomatologia și evoluția în timp a SM sugerează diagnosticul corect în cele mai multe cazuri. Forma recurent-remisivă (prezența la 80% din cazuri) debutează cu tulburări senzoriale, nevrită optică unilaterală, diplopie, parestezii ale trunchiului și membrelor, declanșată de flexia gâtului (semnul Lhérmitte), lipsa de îndemânare, ataxie și manifestări neurogene ale vezicii urinare și biliare. Evoluția acestor semne și simptome durează inițial câteva zile, se stabilizează și apoi starea se îmbunătățește spontan, sau cu răspuns la antiinflamatorii nesteroide pentru câteva săptămâni. SM-RR debutează în decada a II-a sau a III-a de viață și predomină la femei în raport de 2/1. Tendința antiinflamatoarelor nesteroide de a grăbi vindecările diminuează în timp, iar semnele persistente ale disfuncțiilor SNC se pot dezvolta și după crize, boala putând să progreseze și în cursul perioadelor de remisiune, ceea ce desemnează forma secundar progresivă (SM-SP).

Dintre bolnavi, 20% prezintă de la început o formă progresivă caracterizată printr-o evoluție clinică treptat progresivă, această formă prezentând incidență egală la bărbați și la femei (NOSEWORTHY J. H. și colab., 2000).

Alte manifestări de debut, care trebuie să sugereze acest diagnostic sunt: fenomene scurte, repetitive, de tipul durerilor paroxistice sau a parestezиilor, nevralgii trigeminale, dizartrii episodice și contracții tonice ale membrelor posturale. Semne corticale proeminente (afazia, apraxia, scăderea câmpului vizual), ca și cele extrapiramidale (coree, și rigiditate) domină rar tabloul clinic, mult mai frecvent întâlnite fiind tulburările cognitive, labilitatea emoțională, disfagia, vertijul și tetrapareza progresivă. Bolnavii, care se

prezintă cu SM primar progresivă, adesea au la debut un sindrom de neuron motor central, care evoluează lent. Tipic, situația se agravează progresiv, iar tetrapareza, declinul cognitiv, pierderea vederii, sindroamele cerebrale și cerebeloase, cele care afectează vezica urinară, intestinul și difuncția sexuală se dezvoltă ducând la exitus.

După HUFSCHMIDT A. și LÜCKING C. M. (2002), un puseu înseamnă acutizarea simptomelor pentru o perioadă de minim 24 de ore. Un nou puseu poate fi luat în considerație când există un interval de minim o lună față de precedentul. Rata puseelor este în medie 0,2–1,2 pe an. Aceeași autori evidențiază formele benigne (30%), dar după 15 ani de boală au doar leziuni minore cuantificate cu mai puțin de gradul 3 pe Scala KURTZKE (ușoară hemipareză, ataxie moderată). De asemenea, se evidențiază forme maligne (mai puțin de 5%) la care în decurs de 3–5 ani apare o reducere importantă a autonomiei (dependența de scaunul cu rotile). Debutul bolii se face sub formă de pusee la 80% din cazuri, cu precădere înainte de 25 ani. În procent de 20% debutul este cronic progresiv, cu precădere după 40 ani.

Aproximativ 50% dintre pacienți suferă al 2-lea puseu în decurs de 2 ani (RUNMAKER B.; ANDERSEN O., 1993). 50% dintre pusee se îmbunătățesc spontan în decurs de 2 luni, iar 50% dintre cazurile cu evoluție în pusee trec în decurs de 10 ani într-o formă cu evoluție cronică. După 25 ani, 1/3 dintre bolnavi încă sunt capabili de muncă și 2/3 pot încă merge.

În timpul sarcinii s-a constatat diminuarea puseelor, fenomen întâlnit și în primele 3–6 luni postpartum (BIRK K. și colab., 1990).

Prognosticul bolii depinde de forma evolutivă la debut, forma cu evoluție în pusee este mai favorabilă decât cea progresivă, formele monosimptomatice evoluează mai favorabil decât cele polisimptomatice și plăcile de demielinizare reduse numeric și de dimensiuni mici constatate la RMN evoluază mai favorabil decât plăcile mari și grupate. Prezența la debut a mai multor pusee are semnificație nefavorabilă.

La sexul feminin evoluția pare mai favorabilă decât la sexul masculin, dar numai în primii 5 ani. În ceea ce privește vârsta, la cazurile cu debut înainte de 40 de ani evoluția este mai favorabilă decât după această vârstă. Remisiunea aproape completă și durabilă după primul puseu are semnificație favorabilă.

Debutul localizat (nerv optic, măduva spinării) are semnificația unei evoluții mai favorabile în comparație cu leziunile diseminate.

Am obsevat că evoluția bolii este greu de apreciat. Pentru a putea apecia evoluția SM s-a procedat la diferite cotări cifrate și s-au introdus scale de cuatificare al handicapului funcțional. Cu aceste scale se poate aprecia

nu numai evoluția bolii ci și eficiența unor tratamente. Avantajul clinic al acestor cuantificări constă în codificarea simptomelor SM și în posibilitatea unor aprecieri mai exacte a evoluției bolii. Scalele mai simple au avantajul utilizării, mai ales în activitatea clinică de la patul bolnavului.

PEDERSEN (1975) propune o scală simplă cu o cuatificare de la 0 la 6, luând în evidență starea membrelor superioare, inferioare, starea mentală, acuitatea vizuală, sfincteriană și eficiența personală.

O scală asemănătoare a propus și LHERMITTE (1973), reținând pentru aprecierea evoluției bolii: deficitele funcționale ale membrelor, acuitatea vizuală, activitatea genito-sfincteriană, activitatea mentală și eficiența personală.

BENECKE (1980) apreciază deficitele motorii din SM după criterii ergometrice și electromiografice.

Scala cea mai utilizată dar și cea mai complicată este scala lui KURTZKE, propusă în 1965 și îmbunătățită în 1983. Această scală a fot adoptată în vederea aprecierii evoluției SM de către Federația Intrenațională a Societăților de SM cu sediul la Londra și omologată apoi de Organizația Mondială a Sănătății. Ministerul Sănătății din România a inclus în fișele obligatorii de declarare a SM, scala lui KURTZKE pentru aprecierea stadiului de evoluție a bolii. Sistemele funcționale luate în discuție de KURTZKE sunt:

a: funcțiile piramidale
b: funcțiile cerebeloase
c: funcțiile trunchiului cerebral
d: funcțiile senzoriale (revizuite în 1982)
e: funcțiile intestinale și vezicale (revizuite în 1988)
f: funcțiile vizuale
g: funcțiile cerebrale sau psihice
h: alte funcții

În funcție de gravitatea afectării fiecare funcție are 6 trepte de afectare. Vom descrie fiecare funcție în parte cu șase grade de afectare

a. Funcțiile piramidale:

0 - normale
1 - semne anormale fără individualitate cum ar fi BABINSCHI sau absența reflexelor abdominale
2 - invaliditate minimă
3 - pareză sau hemipareză ușoare sau moderate, monopareză severă

4 - paraparezе sau hemiparezе pronunțate; tetraparezе moderată sau monoplegie
5 - paraplegie, hemiplegie sau tetraparezе pronunțată
6 - cvadriplegie (tetraplegie)
V - necunoscută

b. Funcțiile cerebeloase:

0 -normale
1 - semnale anormale fără invaliditate: dismetrie, adiadocokinezie, tremor intențional, hipotonie
2 - ataxie ușoară a trunchiului sau a unui membru
3 - ataxie moderată a trunchiului sau membrelor
4 - ataxie severă la toate membrele sau a trunchiului
5 - incapabil să efectueze mișcări controlate datorită ataxiei foarte severe
V - necunoscută
X - este utilizat după fiecare număr când slăbiciunea (deficitul motor peste 3) stânjenește testarea

c. Funcțiile trunchiului cerebral:

0 - normale
1 - doar semne minore unice
2 - nistagmus moderat sau altă invaliditate ușoară
3 - nistagmus sever, slăbirea nervilor oculomotori, pareză pronunțată sau invaliditate moderată a altor nervi cranieni
4 - disartrie pronunțată sau altă invaliditate pronunțată (tulburări de deglutiție), diplegie facială, oftalmoplegie
5 - incapacitatea de a înghiți sau vorbi
V - necunoscută

d. Funcțiile senzitive (revizuite în 1982)

0 - normale
1 - diminuarea discretă la 1–2 membre a simțului vibrator sau/și diminuarea discretă a posibilității de a scrie
2 - diminuarea moderată la 1–2 membre a simțului vibrator și/sau diminuarea moderată a scrisului și/sau diminuarea discretă a senzației de pipăit; sau/și diminuarea discretă a senzației de durere; sau/și diminuarea discretă a simțului de postură
Diminuarea discretă la 3–4 membre a simțului vibrator; sau/și diminuarea discretă a posibilității de a scrie.

3 - diminuarea moderată la 1–2 membre a simțului pipăitului sau/și diminuarea moderată a senzației dureroase; sau/și diminuarea moderată a simțului de postură sau/și abolire a simțului vibrator.
Diminuarea discretă la 3–4 membre a simțului pipăitului; sau/și diminuarea discretă a simțului durerii; sau/și diminuarea moderată a simțului de postură; sau/și diminuarea moderată a sensibilității proprioceptive.
4 - diminuarea severă a simțului pipăitului sau/și diminuarea severă a senzației de durere; sau/și diminuarea severă a sensibilității proprioceptive la 1–2 membre; reducerea moderată a simțului pipăitului sau a durerii; și/sau reducerea sensibilității proprioceptive severe la mai mult de două membre
5 - pierderea tuturor modurilor de sensibilitate la unul sau două membre. Diminuarea moderată a pipăitului sau a durerii sau/și pierderea sensibilității proprioceptive a întregului corp cu excepția capului.
6 - pierderea întregii sensibilități pentru toate modurile de sensibilitate la întreg corpul, cu excepția capului
V - necunoscută

e. Funcțiile intestinale și vezicale (revizuite în 1982):

0 - normale
1 - tulburări ușoare ale începutului micțiunii, micțiuni imperioase sau rare sau retenții urinare
2 - nesiguranță moderată cu nevoie urgentă de urinare; retenție intestinală sau vezicală, rară incontiență urinară
3 - incontinență urinară frecventă
4 - necesitatea de sondaje vezicale frecvente, retenție intestinală severă, incontinență intestinală severă
5 - pierderea funcției sfincterului vezical
6 - pierderea funcției sfincterului vezical și intestinal
V - necunoscută

f. Funcțiile vizuale (optice)

0 - normale
1 - scotom cu acuitate vizuală mai bună de 20/30 (corectată)
2 - scotom cu acuitate vizuală (corectată) de la 20/30 la 20/59

3 - scotom mare sau reducere moderată a câmpurilor vizuale, dar cu acuitate vizuală (corectată) maximă de la 20/60 la 20/99
4 - reducerea pronunțată a câmpurilor vizuale și acuitatea vizuală maximă (corectată) de la 20/100 la 20/200; sau gradul 3 plus o acuitate vizuală maximă a ochiului mai bun de 20/60 sau mai puțin
5 - acuitatea vizuală maximă, (corectată) mai mică de 20/200; sau gradul 4 plus acuitatea maximă vizuală a ochiului mai bun de 20/60 sau mai puțin.
6 - grad 5 plus acuitatea vizuală maximă a ochiului mai bun de 20/60 sau mai puțin
V - necunoscută
X - se adaugă la gradul 0-6 pentru prezența decolorării temporale a papilei

g. Funcțiile cerebrale (sau psihice-mentale)

0 - normale
1 - alterarea stării sufletești (euforie, depresie)
2 - discretă slăbire a gândirii
3 - slăbire moderată a gândirii
4 - scădere pronunțată a gândirii (sindrom cerebral cronic moderat) cu dezorientare.
5 - demență sau sindrom cerebral cronic sever
V - necunoscută

h. Alte funcții:

0 - nici una
1 - orice alte semne neurologice atribuite SM: afazie, epilepsie etc
V - necunoscută

În SM, de cele mai multe ori sunt atinse mai multe funcții, fiecare într-un anumit grad, de aceea pentru a putea mai bine satabili stadiul evolutiv și handicapul generat de SM, KURTZKE dezvoltă scala descrisă în 1965 și creează o scală dezvoltată a stării invadilității (EDSS – 1983). Etalonarea deficitului fiecărei funcții se face după o scală de 10 puncte. Pentru etalonarea cât mai precisă a deficitelor s-au introdus mai multe grupe formând grupe intermediare notate cu 1,5, 2,5, 3,5, și așa mai departe până la 9,5, astfel în

loc de 10 grupe scala are 20 de grupe de invaliditate. Iată cum arată EDSS a lui KURTZKE, (1983), îmbunătățită de CHOFFLON – (1993).

0. Examen neurologic normal.

Toate sistemele funcționale sunt notate cu gradul 0.

Poate fi acceptat gradul 1 la sistemul funcțional cerebral (mental) M1. După CHOFLON mai pot fi acceptate: decolorare temporală papilară, parestezii și unele simptome fugare, dar fără semne neurologice

1.0 Nici o invaliditate. Sunt acceptate semne discrete într-un singur sistem funcțional. Sistemul funcțional cerebral (mental) M poate avea 1. Celelalte sisteme trebuie să fie notate cu 0. Un SF-1; SF. M1 alte SF-0

1,5 Fără invaliditate, semne discrete în mai multe sisteme funcționale (SF). Mai multe SF-1; SF.M1 alte SF-0

2.0 Invaliditate minimă. Într-un sistem funcțional notat 2, celelalte sisteme funcționale pot fi notate cu 0 sau 1.

un SF-2 alte SF0 sau 1

2,5 Invaliditate minimă în două sisteme funcționale notate ambele cu 2; alte sisteme funcționale pot fi notate cu 0 sau 1

2 SF-2; alte Sf 0 sau 1

În cadrul invalidității minime bolnavul are discretă oboseală și astenie, discretă dificultate de a merge, discretă atingere a oculo-motricității și minime semne și simptome în diferite sisteme funcționale.

3.0 Invaliditate moderată. Într-un sistem funcțional care este notat cu 3 celelalte sisteme funcționale sunt notate 0 sau 1; sau invaliditate minimă în trei sau patru sisteme funcționale restul fiind notate cu 0 sau 1.

1 SF-3; alte SF 0 sau 1

sau 3-4 SF-2

altele 0 sau 1

Bolnavul se deplasează ambulator bine.

3,5 Invaliditate moderată într-un SF notat cu 3; 1 sau 2 sisteme funcționale notate cu 2, celelalte sisteme funcționale notate cu 0 sau 1; sau două sisteme funcționale notate 3 celelalte sisteme fiind notate 0 sau 1 sau 5 sisteme funcționale notate 2 celelalte sisteme 0 sau 1

1 SF-3; 2. SF-3

unul sau două SF-2; sau celelalte 0 sau 1;

celelalte SF 0 sau 1; sau 5 SF-2 celelalte 0 sau 1

Bolnavii cu invaliditate moderată sunt complet deplasabili, putând prezenta o monopareză, discretă hemipareză, discretă ataxie, tulburări de sensibilitate, tulburări sfincteriene, tulburări oculare.

4.0 Invaliditate netă.

Un sistem funcțional notat 4; celelalte 1 sau 0

sau

Mai multe sisteme funcționale atinse în gradul 3

sau

Combinații de grade mai mari de 3,5 la sistemele funcționale

un SF-4; celelalte SF-1 sau 0 sau mai multe SF-3

sau

Combinații de SF cu grade >3,5.

Bolnavul poate merge 500 m fără ajutor și fără repaus; activitatea casnică este posibilă, bolnavul putând sta sculat din pat aproximativ 12 ore/zi. Munca zilnică se face cu dificultate. Un efort fizic mediu este posibil.

4,5 Aceeași invaliditate ca și la gradul 4. Pacientul trebuie să fie capabil să meargă fără ajutor sau repaus 300 m și să lucreze o zi întreagă o muncă cu dificultate medie sau jumătate de normă.

5.0 Invaliditatea severă se manifestă prin afectarea unui sistem funcțional la nivelul gradului 5, iar celelalte sunt notate 1 sau 0.

Mai există posibilitatea afectării prin combinații a mai multor sisteme funcționale printr-un grad mai mare decât 4.

1SF-5; celelalte SF-1 sau 0

sau

Combinații de SF într-un grad > decât 4

Bolnavul trebuie să poată să se deplaseze 200 de m fără ajutor sau repaus. Invaliditatea nu-i permite să lucreze toată ziua fără măsuri speciale. Este necesar un repaus mai lung în timpul zilei sau un loc de muncă cu jumătate de normă. Activitatea casnică pe o zi întreagă este dificilă.

5,5 Indicii de afectare a sistemelor funcționale sunt la fel ca în gradul 5. Bolnavul poate să meargă 100 m fără ajutor și fără repaus, poate să lucreze o jumătate de zi cu unele măsuri speciale, activitatea casnică pe durata unei zile este exclusă.

6.0 Mersul cu ajutor este posibil, dar mai puțin de 100 m, cu sau fără pauză. Ajutorul tebuie să fie unilateral, intermitent sau constant. Ajutoarele unilaterale sunt: bastonul, cârja, protezele, bretelele și se folosesc în cea mai mare parte a timpului. Se pot utiliza ajutoarele bilaterale, dar intermitent. Ajutorul unei alte persoane este considerat „ajutor unilateral". Măsura primară necesară pentru încadrarea în acest grad este abilitatea de a umbla cu ajutor 100 m. Formula afectării sistemelor funcționale este: 2SF-3, adică afectarea a două sisteme funcționale la nivelul gradului 3.

6,5 Mersul necesită ajutor pe o distanță mai mică de 20 de m, fără repaus. Cu ajutor bilateral constant (bastoane, cârjă, bretele, proteze sau alte persoane). Afectarea sistemelor funcționale trebuie să fie în

combinație, fiind necesare mai mult de 2 sisteme afectate la nivelul gradului 3. Dacă bolnavul nu poate merge 20 de m în condițiile de mai sus, este mai bine să fie încadrat în gradul 7 al scalei EDSS.

7.0 Imobilizare în cărucior. Bolnavul nu se deplasează decât cu căruciorul standard pe care poate să-l manevreze singur. Bolnavul este capabil să se ridice din scaun vreo 12 ore/zi pentru unele nevoi personale, inclusiv somn. Bolnavii nu trebuie ținuți în casă și pot fi angrenați pentru munci care se pot face din cărucior. Uneori bolnavul poate merge 5 m cu ajutor bilateral. Practic bolnavul trăiește 12 ore din 24 pe cărucior, putând ieși cu el oriunde singur. Pacienții încadrați în acest grad au cel puțin două sisteme funcționale afectate la nivelul gradului 4, sau mai rar având afectat doar sistemul funcțional piramidal la nivelul gradului 5.

2 SF-4; 1 SF (py)-5

7,5 Bolnavii sunt imobilizați în cărucior, manevrarea căruciorului standard nu-l poate face o zi întreagă, de aceea mulți au nevoie de cărucior motorizat. Bolnavii nu pot face decât câțiva pași și aceia cu ajutor bilateral.

8.0 Bolnavii imobilizați la pat dar cu folosirea eficientă a brațelor.

De obicei ei se pot hrăni singuri și își efectuează o parte a toaletei. Ei pot să stea în șezut o mare parte a zilei, lucru care este și indicat pentru a preveni unele complicații. După KURTZKE, bolnavul țintuit la pat nu înseamnă poziție obligator orizontală. De aici și unele confuzii în ceea ce privește cerințele de încadrare în EDSS-8. Astfel, **gradul 8.0** trebuie definit: necesitatea ca pacienții țintuiți la pat să poată fi puși în scaun sau pasiv în cărucior o mare parte a zilei.

Privind afectarea sistemelor funcționale, acești bolnavi au afectat la nivelul gradului 4 mai multe sisteme.

mai multe Sf-4

8,5 Bolnavii imobilizați la pat aproape toată ziua. Ei nu suportă o perioadă prelungită să stea în cărucior sau pe scaun, mănâncă cu ajutor, își fac toaleta cu ajutor, putând să-și utilizeze parțial unul sau două membre superioare. Atingerea sistemelor superioare sunt la fel ca și la gradul 8.0, dar în această grupă își pot efectua unele funcții de autoîntreținere, mai puțin decât la gradul 8.

9.0 Imobilizați la pat, fără așși putea utiliza membrele. Pacienții pot comunica eficient, pot mânca cu ajutor dar nu pot părăsi patul. Fiecare sistem funcțional din cele opt descrise este afectat la nivelul patru sau mai mult, deci fiecare SF-4 sau mai mult.

9,5 Pacienții sunt țintuiți la pat total neputincioși, nu pot comunica eficient, nu pot mânca și nu pot înghiți. Toate SF >4

10.0 Deces datorat SM. Acest deces poate fi acut, datorat implicării trunchiului cerebral, insuficienței respiratorii; sau deces survenit ca o consecință a stării cronice de imobilizare la pat, care poate genera pneumonie terminală, septicemii, uremie, inaniție. Se exclud cauzele decesului survenit în cursul unei alte boli. Înainte de deces, pacientul este încadrat deobicei în gradul 9, mai rar în gradul 8.

Departajarea bolnavilor de SM în aproape douăzeci de grupe este foarte utilă mai ales în studii de cercetare. Practic, noi considerăm că încercarea lui KURTZKE de a combina unele grupe ca de exemplu 5 și 6 sau 7-8-9, este binevenită pentru clinicieni. KURTZKE descrie gruparea 5-6 astfel: pacienții nu sunt deobicei țintuiți la pat și în casă, putând umbla. Rareori este posibilă o zi cu normă întreagă de muncă, fără măsuri speciale. Există în general o oarecare deteriorare în activitățile cotidiene obișnuite. La acești bolnavi sunt mai sever atinse sistemul piramidal și cerebelos, urmat de sindromul senzitiv și cel al trunchiului cerebral.

Gruparea gradelor 7-9 pe scala KURTZKE cuprinde bolnavi sever atinși de boală, care sunt aproape invariabili limitați la scaunul cu rotile sau la pat. Sunt implicate mai ales funcțiile ce au de-a face cu deplasarea. Cu cât bolnavul înaintează de la gradul 7 spre 9 are afectat mai mult funcțiile legate de deplasare și mișcare, ajungând la gradul 9 cu pierderea mișcărilor și pentru membrele superioare.

Dr. C. VANEY, medicul șef de secție de la Clinica de Altitudine MONTANA din Elveția, clinică specializată pentru tratamentul recuperator al SM, împarte bolnavii în 5 grupe. Această împărțire este mult mai bună pentru un clinician care se ocupă cu recuperarea bolnavilor de SM, putându-se evidenția mai bine evoluția bolnavului în contextul multiplelor proceduri de recuperare din această clinică. De asemenea procedurile de tratament recuperator se pot grupa și standardiza pe grupe de bolnavi, astfel C. VANEY împarte bolnavii în:

Grupa A - bolnavi care încă lucrează normal sau parțial, putându-se deplasa bine pe 100 de m;

Grupa B - bolnavii cu mers dificil, deplasarea putându-se face numai cu mijloace auxiliare;

Grupa C - bolnavii fixați în cărucior rulant, dar capabili de a face un transfer singur;

Grupa D - bolnavii fixați în cărucior rulant, având nevoie de ajutor pentru transferul lor;

Grupa E - bolnavii cu impotență funcțională în toate domeniile de activitate cotidiană.

Această clasificare, bazată mai mult pe funcția motorie, ajută pentru organizarea recuperărilor într-un centru specializat pentru SM, așa cum este clinica din MONTANA. În practică se mai întâlnesc și alte modalități mai simple, de apreciere a evoluției SM. Astfel CHOFFLON (1993) descrie și alte modalități ale aprecierii stadiului SM și a evoluției ei.

O modalitate este indicele activității membrelor superioare, care are patru grade. Înainte de aprecierea gradelor este necesar să se știe dacă bolnavul este dreptaci sau stângaci.

Gradul 0 - normal

Gradul 1 - bolnavul are discrete probleme de coordonare la scris, desen și cusut;

Gradul 2 - bolnavul are probleme moderate de coordonare, având scrisul necitibil;

Gradul 3 - bolnavul are probleme severe de coordonare, neputând să se alimenteze, având atinse sever membrele superioare. Această modalitate se poate folosi la bolnavii care au atins de boală cu preponderență sistemul de coordonare.

O modalitate simplă de apreciere a stării de evoluție a SM este aprecierea mersului în exterior, apreciere care se face în patru grade:

1 - mersul este posibil fără sprijin;
2 - mersul posibil cu sprijin unilateral;
3 - mersul posibil cu sprijin bilateral;
4 - bolnavul se deplasează numai cu cărucior rulant.

O altă apreciere a evoluției SM este măsurarea timpului și descrierea mersului pe o anumită distanță. CHOFFLON (1993) folosește distanța de 8 m, iar VANEY (1993) 10 m. În afara cronometrării timpului necesar parcurgerii acestei distanțe se descrie aspectul mersului precum și necesitatea de a fi sau nu ajutat bolnavul.

Este o metodă extrem de simplă aflată la îndemâna tuturor medicilor, putând fi practicată oriunde, bineînțeles la bolnavii care se pot încă deplasa și au atins sistemul funcțional motor (piramidal). O ultimă modalitate pe care o descriem și care ni se pare subiectivă, este impresia medicului sau a pacientului.

Metoda are 7 grade: 3 pentru agravare, 3 pentru ameliorare și 1 care arată starea neschimbată. Iată grupele acestei modalități:

1 - foarte agravat
2 - agravat
3 - puțin agravat
4 - neschimbat
5 - puțin ameliorat

6 - ameliorat
7 - mult ameliorat

Toate aceste modalități, în primul rând scala lui KURTZKE, ne dă posibilitatea de a încadra bolnavul pe tot timpul evoluției bolii, într-o formă clinică de SM și să apreciem gradul de invadilitate.

Scala lui KURTZKE apreciază în primul rând semnele neurologice ale SM și invaliditatea, create de aceasta. Federația Internațională a Societăților de SM încearcă să stabilească și să testeze o scală tripartită, care să fie comună în toate centrele de SM. Acastă schemă tripartită urmează să cuprindă în afara scalei neurologice – o scală pentru înregistrarea invalidităților sau a deteriorărilor fizice și o scală pentru înregistrarea influenței socio-economice a bolii. Această schemă urmează schema recomandată de OMS pentru clasificarea consecințelor bolii în funcție de anomalii neurologice, invalidități și handicapuri.

La o întrunire de la Stockholm s-a considerat că pentru ceea ce OMS numește deteriorare neurologică, scala KURTZKE din 1983, plus sistemele funcționale descrise, este cea mai adecvată pentru a fi universalizată. A fost dovedită în multe studii larga utilizare a aceste metode. Pentru deteriorările sau invaliditățile fizice rezultate din boală a fost divizată o scală a „incapacității", un termen deliberat selectat, deoarece n-a fost încă însușită de nici o altă schemă. Influența socială, după OMS, „handicapuri" a fost analizată prin ceea ce s-a numit o scală socio-economică. Atât scala invalidităților fizice cât și a handicapurilor socio-economice au fost supuse multor revizuiri, mai ales cea socio-economică.
După eforturile depuse de Federația Internațională, până la urmă se va găsi o schemă tripartită comună.

Evaluarea și gradarea afectării neurologice este importantă pentru aprecierea evoluției bolii, dar și pentru stabilirea gradului de eficiență a schemelor de terapie, fie individuală, fie în cazul unor loturi de bolnavi din trialuri ce explorează noi terapii sau noi valențe ale medicamentelor deja folosite. Este dificilă folosirea unei singure scale care să poată evalua și grada complexitatea manifestărilor clinice, motiv pentru care au fost elaborate diverse scale ce încearcă să cuprindă selectiv unele manifestări clinice.

Cea mai folosită scală este Scala KURTZKE sau KURTZKE EXPANDED DISABILITIU STATUS SCALE (EDSS). Aceasta a rămas de peste 40 de ani cea mai folosită scală de apreciere globală a disabilității și invalidității bolnavilor cu SM, fiind posibilă o evaluare satisfăcătoare pe multiple planuri clinice a acestora.

Scorul pe scalele de afectare a funcțiilor neurologice (SAFN) analizează separat funcțiile piramidale, funcțiile cerebrale, funcțiile de trunchi

cerebral, funcțiile senzitive, funcțiile urinare și a intestinului, funcția vizuală, funcția cerebrală-mentală și alte funcții.

Aceste două scale sunt expuse mai sus. Un colectiv de experți europeni a încercat o adaptare a scorului EDSS pe o scală de 10 puncte, care a generat EDMUS Grading Scale, o scală relativ simplă, dar cu unele elemente mai precis exprimate față de EDSS.

O altă scală folosită din ce în ce mai frecvent la bolnavii cu SM și în trialurile internaționale este o scală compozită relativ simplă numită Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), care a fost elaborată de un colectiv internațional de experți și cuprinde trei componente majore:

a) evaluarea capacității ambulatorii, test care constă în media de secunde a 2 încercări de a parcurge în mers 7,6 metri;

b) evaluarea performației motorii și proprioceptive, cât și a eventualei ataxii a membrelor superioare;

c) evaluarea performanțelor cognitive.

Datele obținute la cele trei evaluări se introduc într-o formulă, obținându-se scorul Z, care este numărul unităților de deviere standard al unui bolnav pe o scală, deasupra sau sub scorul mediu al unei populații standardizate.

În afară de aceste scale globale există numeroase scoruri și scale de evaluare a bolnavilor cu SM, în funcție de parametrii clinici, care se doresc a fi evaluați în amănunt după cum ar fi: scala de evaluare a afectării neurologice, scale pentru evaluarea dizabilității, scale pentru evaluarea calității vieții în SM, teste pentru evaluarea psihologică și cognitivă, evaluarea funcției vizuale, evaluarea tulburărilor de sensibilitate subiective, etc.

În evoluția unei SM, de mare importanță este studiul factorilor care precipită sau agravează boala. După STAMATOIU și colaboratorii (1989), aceștia ar fi factorii alergizanți, boli infecțioase intercurente, unele vaccinări, intervenții chirurgicale, traumatisme fizice, stressul psihic și factori climaterici, dintre care expunerile îndelungate la soare, și curele balneare termale intensive, sunt de subliniat.

În ultima perioadă, studiul formelor benigne ale SM preocupă tot mai mulți cercetători și clinicieni. Aceasta și datorită credinței că există unele particularități anatomice, fiziopatologice etc, care, dacă ar fi favorizate, am putea influența evoluția bolii, în sensul opririi evoluției progresive și rapide. Aceste particularități ar fi acelea care apar în formele benigne ale SM. Sunt foarte important de consemnat factorii care ne pot face să prognosticăm dacă forma de SM va evolua benignă sau, dimpotrivă, prevestesc o formă evolutivă, progresivă sau chiar acută.

Poate părea șocant să asociez calificativul benign, SM, întrucât această boală este resimțită de către pacienți și un mare număr de medici ca o afecțiune înainte de toate catastrofală, conducând la o invaliditate sigură. Totuși, posibilitatea existenței unei forme benigne, a fost recunoscută încă de la descrierea ei clinică de către CHARCOT. De asemenea, nu se întâmplă foarte rar stagnări complete ale bolii, care dau speranța unei vindecări definitive. În realitate, caracterul derutant și imprevizibil al SM cu forme autentic benigne și opuse formelor rapid invaliditante, este cel care reprezintă o problemă încă nerezolvată pentru neurologii ce caută să stabilească un prognostic, care să-i ajute în stabilirea unui tratament.

Definiția formei benigne a SM este arbitrară, retrospectivă și variabilă în funcție de autori. WEINSHENKER și colaboratorii (1989) ar dori să rezerve termenul de formă benignă SM a cărei evoluție a arătat mai puține repercursiuni asupra vieții cotidiene pe timpul întregii durate a bolii, adică după o observare de mai mult de 30 de ani.

Cei mai mulți autori se referă la evoluția bolii în cursul primilor 10–15 ani. Ei consideră ca benigne SM mai puțin invalidante în timpul acestei perioade; care n-au împiedicat viața socio-profesională, cu o bună autonomie a mersului, în opoziție cu istoria naturală a bolii, pe care dorim s-o amintim puțin.

Puține studii recente au fost publicate cu referire la serii importante, la grupe omogene de boli urmărite o perioadă suficient de mare, pentru a permite aprecierea evoluției naturale a acestei boli.

Interpretarea datelor publicate despre evoluția SM trebuie să ia în considerare faptul că studiile bazate pe cazurile urmărite în mediul spitalicesc expun la riscul de a selecționa bolnavi atinși cel mai sever, și deci de a oferi o informare mai pesimistă a acestei afecțiuni.

Pe de altă parte, studiile, pornind de la pacienții urmăriți în ambulator de către neurologi, pot să nu cunoască formele cele mai benigne (care nu se prezintă la control) și formele cele mai severe ale pacienților cu SM care se adresează mai mult spitalelor.

Trebuie, de asemenea, să ținem seama de originea geografică a populației, care trebuie să fie omogenă, de prescripiile terapeutice eventuale, care pot să fi modificat cursul natural al bolii, de progresele în mijloacele de diagnosticare, (rezonanță magnetică nucleară permite afirmarea mai precoce și mai sigură a diagnosticului SM).

Aceste dificultăți explică faptul, că istoria naturală a SM nu este încă perfect cunoscută.

Două studii, pe care le-am avut la îndemână, merită să fie amintite, căci ele aduc informații utile pentru a situa locul formelor benigne în istoria naturală a SM.

Primul studiu este cel al lui CONFAVREUX C. și colaboratorii (1980), care raportează experiența Serviciului de Neurologie din Lyon, privitoare la 349 de pacienți (140 bărbați și 109 femei), urmăriți în medie 9 ani. În acest lot, 82% au avut debutul bolii la o vârstă medie de 30 de ani; 18% au avut de la început o evoluție progresivă, boala acestora debutând mai târziu, la vârsta medie de 38 de ani. Considerând evoluția globală a bolii, 50% din bolnavi prezentau cel puțin o invaliditate moderată (dificultăți de mers, care este, totuși, posibil cu un mic sprijin), după 6 ani de evoluție; o invaliditate severă (imobilizați în scaun cu rotile sau în pat) după 18 ani de evoluție și în sfârșit 50% muriseră după 30 de ani de evoluție.

Apoximativ 50% din bolnavi au avut o evoluție benignă, definită printr-o invaliditate discretă după 10–15 ani, sau o evoluție moderată după 15–20 de ani.

Al doilea studiu este cel al lui WEINSHENKER C. și colaboratorii (1989) efectuat în Canada. Studiul este longitudinal, pornind de la o populație, luând în considerare ansamblul SM diagnosticate în spital sau nu, și cuprinde 1099 bolnavi. Raportul formelor atenuate sau cu recidive și al formelor progresive la începutul bolii este același cu al studiului francez din Lyon.

Considerând evoluția globală, studiul canadian aduce rezultate mai optimiste decât cel al studiului francez, întrucât timpul mediu pentru a atinge o invaliditate moderată este de 15 ani în studiul canadian; pentru a atinge o invaliditate severă, de peste 40 de ani, iar mortalitatea apare mai mică, întrucât 88% din bolnavi au o speranță de viață mai mare de 40 de ani.

Dând definiției formelor benigne criterii mai restrictive, WEINSHENKER C. consideră că aproximativ 10% din SM vor avea o invaliditate discretă după 21 de ani de evoluție sau o invaliditate moderată după 35 de ani. Aceste diferențe de apreciere a frecvenței formelor benigne și deci ale gravității generale ale bolii se regăsesc și în alte studii, variind după cum în studiile respective este vorba de un studiu epidemiologic, care pornește de la o populație generală (ca în studiul canadian), sau de un studiu pornind de la pacienți următiți în mediul spitalicesc (ca în studiul francez).

Astfel, în seriile spitalizate, se estimează că 15 până la 30% din SM au păstrat posibilitatea de a merge fără ajutor și de a lucra până la 15 ani după începutul bolii. Aici amintim studiile lui: Mc. ALPINE D. (1961); BONDUELLE M. (1979); BAUER H. (1965); KURTZKE F. (1977).

În studiile epidemiologice ale lui PERCY A. K. (1971); SHEPPER D. (1979); POSER S. (1981), procentajul acestor pacienți mai puțini invalidați după 10–15 ani de la începutul bolii, atinge până la 50%.

Oricum ar fi, o evoluție blândă a acestei boli, este departe de a fi o excepție. Este o realitate ce trebuie cunoscută, luată în considerare în momentul deciziei terapeutice și cu ocazia încercării unui nou tratament, de unde necesitatea de a încerca să recunoaștem formele benigne mai bine de la început. În aceasta constă necesitatea dezbaterii prioritare la recu-noașterea unor factori, ce permit precizarea unei forme benigne de SM.

Care sunt factorii clinici și biologici prevestitori ai benignității? Numeroase studii și-au propus să determine parametrii clinici ce ar putea fi indicatori ai unei evoluții benigne a SM. Deși consensul nu este total, un anumit număr de parametri au fost reținuți.

Vârsta debutului bolii este judecată ca un factor de prognostic. Un debut precoce este, pentru unii autori, un indiciu de prognostic mai bun (VISSCHER B. și colab., 1984; THOMPSON A. și colab., 1986). Mai ales destul de tardiv, după 40 de ani, este un factor de prognostic rău (MÖLLER R. 1951; LEIBOWITZ U. și colab., 1969; DETELS R. și colab., 1982; CLARK V.și colab., 1982; VERJANS E. și colab., 1983).

Toți autorii sunt de acord în a confirma influența modului evolutiv asupra prognosticului bolii. Formele evoluând în pusee au un risc de sechele definitive de gravitate mai mare. Ele se opun formelor continue și remitente progresive (în special când faza progresivă apare precoce în derularea bolii) care au un potențial evolutiv mai mare, cu apariția unui handicap moderat sau sever, într-un timp de 3 ori mai scurt decât se observă la formele de gravitate mijlocie. Astfel, necesitatea de a folosi un suport pentru mers este observată în medie după 15 ani de evoluție, dar în mai puțin de 5 ani în formele progresive de la început.

Se pune întrebarea, care este tabloul clinic al SM, favorabil benegnității? Nevrita optică retrobulbară ar fi prognosticul cel mai bun, dacă este urmată de o lungă atenuare inițială. Un debut prin simptome senzitive ar fi un indiciu al unei evoluții puțin severe. Dincolo de debut, se cunosc forme senzitive ale SM, caracterizate prin parestezii și anestezii cutanate localizate, survenind prin pusee bine individualizate și care rămân benigne pe tot parcursul evoluției lor.

Durata primei remisiuni este luată în considerare în aprecierea benignității. Cu cât este mai lungă prima remisiune, cu atât prognosticul este mai bun, dar acest parametru nu este reținut de LHERMITTE F. și colab., (1973).

Dimpotrivă, după unii autori (THOMPSON 1951; LEIBOWITZ V. 1969), existența unei atingeri precoce deficitare, piramidală sau cerebeloasă ar fi prognostic defavorabil, lucru pe care noi îl infirmăm prin multiplele noastre observații clinice.

În sfârșit, anumiți autori nu acordă valoare de prognostic nici uneia din simptomele inițiale (KURTZKE și colab., 1977). După

KURTZKE și colab., importanța handicapului rezidual în cursul primilor 5 ani ar condiționa evoluția în cursul următorilor 10 ani. Astfel formele puțin evolutive la 5 ani, rămân la fel pentru 2/3 din ele, la 15 ani de evoluție. Numai 10% din ele au un handicap sever, la capătul acestei perioade. După același autor, caracterul polisimptomatic al atingerilor neurologice, prezența semnelor deficitare piramidale și cerebeloase, la 5 ani de evoluție, sunt criterii de prognostic rău.

În ceea ce privește frecvența recidivelor, numărul lor este interpretat în mod contradictoriu: în formele benigne numărul recidivelor este mai ridicat pentru CONFAVREUX și este mai mic pentru MC. ALPINE și THOMPSON.

Studiul LCR și, în special, prezența și importanța secreției intratecale de imunoglobuline sunt lipsite de interes pentru prognostic, în cea mai mare parte a studiilor (KURTZKE, 1977; THOMPSON, 1986; VERJANS, 1983) la fel ca și studiul populațiilor limfocitare (VERJANS, 1983).

În ultima perioadă CHOFFLON, neurolog și imunolog, arată că formele de SM care au modificări imunologice și celulare în LCR, numite de el forme biologice active, au un prognostic mai rău. DETELS (1982) compară evoluția naturală a SM în două regiuni ale SUA, aceaa a Los Angeles-ului, zonă cu prevalență mare și aceea a Washingtonului, zonă cu prevalență mai mare. Acest autor observă că severitatea SM apare mai marcată în zona Washingtonului. Se poate sublinia importanța și influența originii geografice asupra evoluției SM.

O problemă importantă în ceea ce privește legăturile între tipul de histocompatibilitate și SM, este aceea a prognosticului.

Într-un studiu al lui MADIGAND M. și colab. (1982), rezultatele obținute, tindeau să facă legătură între fenotipul HLA DR și forma clinică a SM. Astfel, HLA DR2 apărea mai frecventă în formele benigne cu evoluție remitentă, iar HLA DR3 părea corelată cu formele severe de evoluție progresivă, mergând pînă la a sugera posibilitatea a 2 zone evolutive de SM, legate de haplotipuri HLA diferite.

După aceasta au fost publicate și alte rezultate, multe contradictorii. În special noțiunea unei evoluții diferite printre gemenii monozigoți, unul putând să aibă o formă benignă și celălalt o formă severă, a fost interpretată ca un argument împotriva determinismului genetic, al severității SM.

EDAN G. și SABOURAUD O. (1991) au încercat să aleagă criterii mai restrictive pentru a separa forma benignă de forma severă. Printre cei 350 de pacienți urmăriți cu regularitate au selecționat, după criteriile propuse de WEINSHENKER, 26 de forme benigne, definite ca având o invaliditate discretă după cel puțin 20 de ani de evoluție și 29 de forme severe, definite printr-o invaliditate severă înainte de 5 ani de evoluție.

S-a comparat apoi frecvența diferiților antigeni HLA DR definit serologic. Nici o diferență semnificativă n-a mai fost atunci regăsită.

Totuși, OLERUP (1989), studiind polimorfismul HLA DR și HLA DQ la nivel genomic a scos în evidență o creștere a frecvenței anumitor haplotipuri în forma progresivă a SM și o creștere a frecvenței altori HLA-tipuri în forma remitentă, afirmând, în concluzie, existența unor entități evolutive diferite de SM, pe baza metodelor HLA. Importanța acstei probleme nu este atât practică, (diagnosticul previzibil de severitate), cât teoretică, pentru a descoperi mecanismele care comandă severitatea sau benignitatea și apoi, pentru a le putea controla ori folosi.

După perfecționarea metodei rezonanței magnetice nucleare, rămâne de precizat locul acesteia în aprecierea potnțialului evolutiv al SM.

Puține studii au fost consacrate valorii de prognostic al imaginilor observate în RMN. Dacă analiza plăcilor (plaje de hipersemnale apărând în T2) este destul de ușoară la nivelul creierului, ea rămâne insuficientă la nivelul trunchiului cerebral și mai ales la nivelul măduvii spinării, aceasta din motive tehnice. Într-un viitor apropiat, ar trebui să fim în măsură să evaluăm locul real al acestui examen, luând în considerare progresele deosebite care apar zilnic în dezvoltarea tehnicilor de imagerie.

WILLOUGHBY E. și colab. (1989), au adus deja câteva elemente de răspuns, în ceea ce privește valoarea de prognostic a imaginilor observate pe RMN cerebrală. Comparând imaginile observate la 32 de pacienți având o formă benignă de SM și la 32 de pacienți având o formă de evoluție severă, și un grup și celălalt având o vechime egală de aproximativ 15 ani de boală, reiese că numărul leziunilor observate în fiecare grup nu este prea diferit. În schimb modul de distribuire a imaginilor observate pare să le separe. Este vorba în majoritate de mici leziuni solitare în formele benigne, și de leziuni mari solitare sau confluente la mai mult de 70% dintre ele, în formele de evoluție severe. Același autor cu echipa sa, au efectuat studii seriale de RMN, odată la 15 zile timp de 6 luni, în formele de evoluție remitentă și în formele progresive. Ele au arătat, că activitatea bolii (apariția de leziuni noi sau creșterea unei leziuni vechi) este mult mai accentuată în formele progresive. În special numărul de leziuni noi pe pacienți și pe an este estimat la 2 ani, în formele remitente (apariția de imagini noi fiind de obicei asimptomatică) și la 6 ani în formele cronice progresive.

Studiile seriale de RMN permit să se prevadă absența unei activități în termen scurt. Astfel, absența de evenimente noi de RMN separate odată la 15 zile timp de 3 luni, permite să se prevadă cu 1 lună probabilitatea absenței de noi leziuni în următoarele 3 luni. Este vorba aici de o previziune încă scurtă și de un protocol de supraveghere

foarte greu, care nu poate fi realizat decât pe un număr restrâns de pacienți, în cadrul unor cercetări clinice.

Putem spune în concluzie că formele benigne de SM există. Frecvența lor este de oridinul 10% după criteriul WEINSHENKER, adică prin absența unei invalidități care să afecteze viața socială după 30 de ani de evoluție. Ele debutează mai ales la subiecții tineri între 20 și 30 de ani și prezintă un profil clinic special, evoluție prin pusee, manifestându-se, mai ales, printr-o nevrită optică și simptome senzitive în timpul primilor 5 ani ai boli.

Trebuie insistat asupra incertitudinii care persistă în recunoașterea cu prioritate a acestor forme benigne. Pot exista totuși schimbări dramatice, după ani întregi de evoluție benignă, un puseu poate antrena o invaliditate severă și definitivă, sau poate declanșa o progresie continuă, conducând la un handicap și la pierderea autonomiei.

În afară de formele benigne ale căror prognostic este bun, trebuie să amintim și prognosticul formelor severe. Aceasta depinde de foarte mulți factori, inclusiv de factorul socio-economic. Dacă bolnavii au posibilități socio-economice bune și pot fi bine îngrijiți la domiciliu sau prin diferite alte forme de îngrijire organizate, (centre de zi, centre de noapte, etc) prognosticul „advitam" poate fi îmbunătățit și la formele mai severe.

Formele maligne (acute), descrise de mulți autori (SCHAPIRO, 1990) au un prognostic foarte rezervat și deseori infaust.

Foarte mult depinde prognosticul SM de prezența sau nu a complicațiilor. Aceste complicații sunt: septice, trofice, vasculare și osoase.

Complicațiile septice cele mai frecvente sunt infecțiile urinare, datorate retențiilor cronice vezicale, a sondajelor repetate cu sonde neadecvate, imobilizării la pat. Cu timpul, datorită infecției urinare cronice, apare pielonefrita cronică, litiaza renală care accentuează și ea infecția, toate acestea ducând la insuficiență renală, o cauză frecventă a decesului la bolnavii cu SM. Tot datorită imobilizării prelungite pot apărea infecții bronho-pulmonare și escare care se pot suprainfecta.

Complicațiile trofice constau în hipotrofie sau atrofie a musculaturii și tegumentelor etc, care cu timpul fac ca bolnavul să nu mai poată face nici o mișcare. Lipsa mișcării duce la blocarea articulațiilor, care devin foarte dureroase la orice tentativă de mișcare. Aceste dureri se suprapun peste durerile osoase surde și permanente datorate osteoporozei instalate tot ca o consecință a lipsei mobilizării.

De fapt, lipsa mișcării și imobilizarea la pat crează stază aproape în toate organele putând să apară complicații de tot felul, la nivelul lor.

Complicațiile vasculare constau în tromboze, tromboflebite, embolii la nivelul întregului arbore vascular. Aceste complicații pot ele crea, în plus, diferite handicapuri neuromotorii sau chiar moartea bolnavului.

CAPITOLUL IV

TRATAMENTUL CLASIC AL SCLEROZEI MULTIPLE (SM)

A. Alimentația în SM
B. Tratamentul etiopatogenic al SM
C. Tratamentul de recuperare în SM
    1. Tratamentul simptomelor sechelare din SM
    2. Fizioterapia în SM
    3. Terapia ocupațională în SM
    4. Educația bolnavului cu SM și a familiei sale
    5. Organizarea terapiei recuperatoare înSM
    6. Costurile SM

Evoluția unui număr destul de mare de SM, am văzut că este benignă. Pe de altă parte, se știe că tratamentul etiologic în SM nu există, întrucât nu se cunoaște etiologia bolii. În cazurile benigne, rolul medicului va fi de a calma și de a trata simptomatic puseele. În cazurile mai grave, el va trebui să ajute pacientul să se adapteze la handicapul lui progresiv și să fie alături, de-a lungul tuturor tulburărilor cauzate de boală, în viața cotidiană, familială și profesională. Această îngrijire globală este cu atât mai ușoară și mai puțin costisitoare cu cât boala a fost explicată de către medic și înțeleasă de către pacienți și familia lor.

La ora actuală prin tot ceea ce face medicina în domeniul SM se încearcă prevenirea puseelor, tratarea lor, prelungirea remisiunilor, tratarea complicațiilor ce pot apărea, tratamentul simptomatic și adaptarea cât mai bună la handicapul lor, care uneori este mai progresiv. Aceste deziderate se urmăresc începând cu tratamentul igieno-dietetic și terminând cu tratamentul recuperator al bolnavului cu SM.

La ora actuală toate aceste metode terapeutice, care fac viața bolnavului de SM mai ușoară, sunt cuprinse sub denumirea de management în SM.

Vom trece în revistă toate aceste metode începând cu regimurile alimentare în SM continuând cu tratamentele medicale cunoscute azi, cu organizarea sanitară și prețul de cost al tratamentului în centrele medicale pentru SM și terminând cu metodologiile folosite de a atrage bolnavul de SM să participe activ la toate acțiunile care-i fac viața mai aproape de normal.

A. Alimentația în SM.

JUDY GRAHAM (1983) în cartea ei „SM o boală a civilizației" evidențiază că SM este mai frecventă în țările unde se consumă multe grăsimi animale. Ea numește aceste țări „zone ale civilizației, berii și untului" și cuprind SUA, Canada, Anglia, Țările Scandinave, Belgia, Olanda, Germania, Nordul Franței și Elveției, Australia, Noua Zeelandă. În zonele unde consumul de grăsime animală este mai mic în detrimentul consumului de uleiuri vegetale și de pește, zone denumite ale „vinului și uleiului", SM este mai puțin răspândită: Spania, Italia, Sudul Franței, Grecia, Africa de Nord. Autoarea nu face nici o legătură între SM și producerea berii, respectiv a vinului.

Studii efectuate pe teritoriul unor țări (Elveția și Norvegia) scot în evidență că în zonele agricole producătoare de lapte, unde se consumă multe grăsimi animale, incidența SM este mult mai mare decât în zonele țării unde consumul acestor grăsimi animale este mai mic, ele fiind înlocuite, de exemplu în Norvegia, cu consumul de produse din pește.

În numeroase studii s-a urmărit, independent de sectorul geografic, relația dintre SM și grăsimi. S-a stabilit că persoanele atinse de SM au probleme la nivelul asimilării grăsimilor, având un deficit de acizi grași esențiali. Lipsa acestor acizi perturbă metabolismul sistemului nervos. De asemenea, grăsimile animale au un efect nociv asupra bolnavilor, diminuând oxigenarea țesuturilor și organelor acestora.

Acizii grași esențiali sunt necesari persoanelor atinse de SM, ei servind la creșterea și refacerea țesutului nervos și la menținerea structurii sale.

Unele studii au arătat că substanța albă din sistemul nervos al bolnavilor cu SM, este săracă în acizi grași esențiali. Acest fapt face ca mielina din substanța albă a acestor bolnavi să fie mai vunerabilă la unele agresiuni intra- sau extrinseci.

Alte studii pe bolnavi cu SM au arătat că alături de mielină, în globulele roșii și albe, în plachetele sanguine lipsesc în aceeași măsură acizii grași esențiali și mai ales acidul linoleic.

Acizii grași esențiali joacă un rol fundamental în toate membranele celulare ale corpului. De cantitatea acizilor grași esențiali conținuți în celule depinde elasticitatea și flexibilitatea membranei celulare. Se prea poate că

activitatea limfocitelor depinde de starea membranei celulare și există riscul de comportament diferit al acestor limfocite, dacă membrana lor conține mai puțin acid linoleic, cum de fapt se întâlnește în SM. Acest fenomen are influență asupra proprietăților imunologice ale limfocitelor.

Sunt două familii de acizi grași esențiali foarte importanți pentru tinerii atinși de SM. Prima familie este constituită de acidul linoleic și derivații săi. În termeni biochimici, ea se cheamă familia Omega 6. A doua familie este aceea a acidului alfalinoleic și derivații săi, biochimiștii denumind-o familia Omega 3.

Alimentele bogate în acid linoleic sunt: uleiul de floarea soarelui, uleiul de porumb, ficatul, rinichii, creierul, carnea slabă, leguminoasele.

Alimentele bogate în acid alfalinoleic sunt: legumele verzi, peștele, (uleiul de pește), scoicile și uleiurile de leguminoase.

Printr-un proces biochimic complex, cele două familii de acizi esențiali grași se transformă astfel: acidul linoleic în acid arachidonic iar acidul alfalinoleic în acid cervonic (servonic). Acidul arachidonic joacă un rol vital în structura celulelor sănătoase și contribuie la producerea de prostaglandine. El poate interveni în reglarea sistemului imunitar.

Prostaglandinele au proprietăți analoge cu cele ale hormonilor, deși nu sunt secretate de glande specializate. Ele sunt produse și utilizate foarte prompt când este nevoie de ele. Utilizarea lor este foarte scurtă. Prostaglandinele joacă două roluri bine precizate în relația cu SM: ele intervin în aglutinarea plachetelor sanguine și în reglarea sistemului imunitar. În cazurile de SM s-a demostrat că plachete sanguine se aglutinează anormal. S-a demonstrat că acizii grași esențiali din care se formează prostaglandine, intervin în normalizarea aglutinării plachetelor sanguine la bolnavii atinși de SM. Este de demonstrată intervenția sistemului interimunitar în patogenia SM. Cecetările efectuate au emis ipoteza că prostaglandinele care reglează sistemul imunitar se găsesc în cantitate prea mică în organismul persoanelor atinse de SM. Prostaglandinele, fiind în cantitate mică, ar influența negativ activitatea limfocitelor T și a limfocitelor supresoare. Cercetările au demonstrat că supresia se găsește în cantitate foarte mică în organismul bolnavilor de SM în momentul unui puseu. Se știe că prostaglandinele au efect inhibitor asupra limfocitelor, care pot ataca mielina din sistemul nervos central. Iată cum, lipsa prostaglandinelor datorată lipsei din alimentație a acizilor grași esențiali poate, pe deoparte să lase limfocitele agresive să atace mielina, iar pe de altă parte lipsa lor duce la scăderea elementelor limfocitare supresive, care ajută organismul în apărarea imunitară.

FIELD E. J. a efectuat un studiu cu privire la efectul acidului linoleic asupra limfocitelor bolnavului cu SM. El a demostrat că acest acid esențial

neutralizează acțiunea de distrugere a limfocitelor asupra mielinei din sistemul nervos central. Au mai existat și alte cercetări și aproape toți au concluzionat că acizii grași esențiali au proprietatea de modificare a tuturor membranelor anormale (bineînțeles și a mielinei) putându-le face să revină la normal în mai puțin de 1 an.

Pornind de la toate aceste cercetări și experimente s-au creat diferite regimuri alimentare pe care ar fi trebuit să le folosească bolnavii de SM. Astfel există regimul sărac în grăsimi al lui SWANK, regimul bogat în acizi grași esențiali al lui Dr. CRAWFORD, regimul Dr. PAUL EVERS, regimul lui ROGER MAC DOUGALL, regimul RITEI GREER etc. Regimurile alimentare dietetice (unele) inhibă reacțiile antigen-anticorp.

Regimul doctorului neurolog american ROY SWANK conține minimum patru linguri de uleiuri esențiale pe zi, persoanele care au o activitate fizică pot lua până la 8–10 linguriță pe zi. Uleiurile pot fi de floarea soarelui, soia, porumb, pește.

Alimentele autorizate fără restricție sunt: albușul de ou, peștele, crustaceele, carnea de pui fără piele, laptele degresat, brânzeturile albe, iaurtul făcut din lapte degresat, pâine integrală, cereale, orez, pateuri, făină de mălai, toate fructele proaspete, toate legumele proaspete (sau congelate), dulceață, miere, prăjituri, sucuri și siropuri naturale, gelatină, ceai, cafea, băuturi gazoase și alcoolizate moderat. Uneori, listei i s-a adăugat și margarina preparată din vegetale.

Alimente interzise sunt: lapte gras, smântâna, unt, înghețată, brânza grasă și toate produsele lactate care conțin grăsimi animale, margarina sintetică solidă, ciocolata, unt de cacao, nuca de cocos (uleiuri de nucă de cocos și palmier), cacao, biscuiți, cipsuri, sticksuri, preparatele și semi-preparatele din carne, conservele, toate supele cu cremă sau produse lactate.

Sunt alimente autorizate în cantitate moderată, adică să nu conțină toate la un loc mai mult de 3 linguri de grăsime pe zi. Aici pot intra: ficat, rinichi, limbă, ou, inimă, carne de fazan, iepure, vacă, rață, gâscă și chiar porc în cantitate de 60 gr/zi. Regimul trebuie completat cu vitamina E sub formă de capsule sau germeni de grâu, o lingură de ulei de pește pe zi și o capsulă de multivitamine și săruri minerale.

Observăm că acest regim nu este de tip vegetarian, aportul de proteine făcându-se prin consumul de carne roșie, pește, ou, crustacee, carne de pui fără piele. Aceste produse cu carne trebuie să fie consumate mai puțin de 5 zile pe săptămână. Alcoolul este permis în cantitate mai mică. Se recomandă o oră de odihnă pe zi mimum.

În primul an, acest regim avea interzisă complet carnea, numai după aceea s-a permis maximum 100 grame de carne pe zi (carne de vițel, miel, și porc).

Regimul Dr. MICHAEL CRAWFORD, biochimist în Londra, își are originea în numeroasele sale cercetări asupra acizilor grași esențiali. Regimul său a fost urmat de membrii Asociației de SM din Anglia (A.R.N.S.). Acest regim pornește de la ideea că SM este mai puțin frecventă acolo unde populația consumă alimente mai bogate în acid alfalinoleic și derivații săi, mai precis pește. Un alt factor determinant pentru elaborarea acestui regim este acela că, creierul bolnavilor cu SM este deficitar în acizi grași esențiali, deficit care s-a găsit ulterior și în sânge sau alte organe.

Regimul propune să corecteze deficitul de acizi grași esențiali din sistemul nervos central, sânge și sistemul imunitar. Astfel, procesele acute din SM sunt prevenite sau mai scurte. Acest regim include toate elementele vitale, proteine, hidrați de carbon, vitamine și săruri minerale. El este un regim foarte sănătos care convine tuturor bolnavilor.

Regimul are câteva reguli generale:

1 - Trebuie mâncat cel puțin 250 grame de ficat pe săptămână (bogat în acid arachidonic)

2 - Se consumă cel puțin 3 mese pe săptămână bazate pe pește (bogat în acid servonic)

3 - Se consumă legume verzi în fiecare zi (spanac) care conține acid alfa linoleic

4 - Se mănâncă în fiecare zi câteva legume crude, salate, cu ulei de sâmburi

5 - În fiecare zi se consumă câteva boabe de in

6 - Trebuie consumate fructe proaspete în fiecare zi

7 - De preferință alimentele să fie proaspete, evitându-se mâncărurile preparate

8 - Se alege numai carnea slabă

9 - Se evită grăsimile animale (unt, slănină) și alimentele bogate în grăsimi saturate (smântână, brânză grasă, etc)

10 - Se consumă cereale în întregime și pâine integrală

11 - Trebuie suprimate zahărul și produsele zaharoase

Alimentația poate să conțină și carne slabă: căprioară, potârniche, porumbel etc. Se poate folosi și carne de animale mai puțin grase crescute în ferme specializate: porc slab, vițel, măgar, cal, pui de găină, gâscă, iepure de casă. Înainte de preparare trebuie degresată și curățată de piele. De asemenea se pot consuma organe (măruntaie) ca: ficat, rinichi, creier care conțin mult acid arahidonic. Carnea de pește este recomandată foarte mult împreună cu fructele de mare (crustacee). Ideal este ca aceste preparate să *fie proaspete, neconservate, se admite doar congelarea.*

Fructele și legumele sunt preparate proaspete și pot fi asociate (asortate) cu alte alimente de bază. Sunt posibile și cartofii, ciupercile, napii.

Ar fi bine ca în fiecare zi să se consume la dejun o salată cu uleiuri vegetale sau germeni de cereale. Nucile sunt recomandate pentru aportul de uleiuri.

Germenii de cereale, uleiurile din germeni, și alte uleiuri vegetale sunt foarte importante în acest regim. Se recomandă uleiuri proaspete sau păstrate în frigider ca: măsline, porumb, soia, floarea soarelui.

Pâinea trebuie să fie integrală. Se pot consuma și alte alimente complet naturale ca: mierea de albine, orez brun, zahăr nerafinat, ouă (până la 4 ouă pe săptămână).

Se interzic produsele lactate grase, brânza, untul, smântâna, carnea pregătită industrial, conservele, biscuiții, prăjituri, cerealele rafinate. În cantități mici se pot consuma: lapte degresat, iaurtul, brânza fără grăsime.

Regimul Dr. PAUL EVERS. Doctorul EVERS conduce o clinică de tratament de SM printr-un regim alimentar special. Acest regim unește, din anumite puncte de vedere, cele două regimuri descrise înainte. Ca și la cele două regimuri amintite, EVERS pune accentul pe acizii grași esențiali și preferă alimentele, care au la bază vegetalele, dar în plus față de regimul lui SWANK și al lui CARWFORD, el autorizează laptele, produsele pe bază de lapte, brânzeturile și ouăle, cu condiția ca ele să fie foarte proaspete.

Caracteristicile de bază ale acestui regim sunt: acordarea priorității materiilor vegetale, majoritatea grăsimilor consumate trebuie să intre în categoria acizilor grași polinesaturați și nesaturați, iar alimentele bogate în calorii sunt evitate. Alimentele recomandate ale regimului PAUL EVERS sunt: fructele crude, proaspete sau uscate, semințe întregi, nuci proaspete și netratate, legume crude care conțin și rădăcini, pâine neintegrală, miere naturală, ouă, lapte și produse lactate provenite direct de la animale sănătoase crescute în pășune, toate felurile de brânzeturi naturale fără sare și zahăr, unt de țară, uleiuri vegetale, uleiuri de germeni de grâu sau porumb.

Alte alimente pot fi introduse numai după o ameliorare evidentă a bolii. Ele sunt: carne afumată, somon proaspăt, jambon crud, carne slabă crudă, pește de apă dulce, pregătit în aburi sau fript ușor în ulei de semințe, vânat, păsări de curte și toate felurile de ierburi. Toate aceste alimente trebuie să fie proaspete și naturale pe cât posibil. Trebuie bine mestecate și consumate de preferință crude, se pot face salate amestecând legume crude și fructe.

Trebuie evitați hidrații de carbon rafinați, de asemenea zahărul alb, făina albă, prăjiturile, biscuiții, pastele făinoase, ciocolata, alimentele conservate, muștarul, oțetul, zaharina, cafeaua, țigaretele. Un pahar de vin sau bere este tolerat la ocazii deosebite. Dr. EVERS recomandă a se bea lapte în timpul meselor. Germenii de semințe reprezintă unul din alimentele

recomandate în stadii de mici pusee. Se pot prepara germeni din grâu sau orice alte semințe vândute în pachete ce poartă instrucțiuni, pentru a putea fi puse la încolțit.

Prepararea grâului încolțit se face astfel: se pun semințele într-un platou umplut cu apă seara. În fiecare dimineață se picură apă pe ele. În timpul zilei se lasă semințele acoperite cu tifon. Seara vărsați apă pe semințe. Spălați semințele dimineața, la amiază și seara într-un strecurător. După 3–5 zile apare un mic colț verde sub fiecare sămânță. Abia în acest stadiu semințele se consumă. Sfatul nostru este de a le consuma proaspete în fiecare zi. Pentru a avea în fiecare zi germeni proaspeți trebuie pregătite mai multe platouri în diferite stadii de germinație.

Regimurile lui MAC DOUGALL și al RITEI GREER intră în categoria regimurilor de excludere. Amândouă interzic glutenul, dulciurile rafinate, grăsimile saturate și la amândouă se adaugă, în completarea alimentației multe vitamine și săruri minerale. Diferența dintre cele două regimuri este că regimul RITA GREER exclude mai multe alimente.

Aceste regimuri pornesc de la ideea unui medic australian, dr R. SHATIN, care susține că demielinizarea sistemului nervos este un efect secundar al intoleranței la gluten, la nivelul intestinului subțire. Organismul acestor persoane nu poate digera glutenul care ar inhiba transformarea acidului linoleic în prostaglandine, substanțe necesare mielinizării.

În regimul MAC DOUGALL sunt interzise: toate cerealele care conțin gluten și produsele sale industriale: pâine, prăjituri, biscuiți, paste făinoase etc. Sunt interzise dulciurile (prăjituri, dulcețuri, biscuiți, bomboane, ciocolată, înghețată, băuturi dulci); grăsimi saturate (unt, smântână, lapte integral, brânză grasă), carnea grasă, sau carnea în totalitate; fructele și legumele conservate, aromele, condimentele, coloranți artificiali, băuturi preparate din cereale (bere, whisky, gin, etc), cafeaua.

Sunt permise: cerealele, care nu conțin gluten: orez, porumb, mei; legumele proaspete, fructe proaspete, uleiurile vegetale proaspete, lapte degresat, iaurt, ouă, carnea slabă, pește, miere de albine, fructoză, toate ierburile comestibile și aromele naturale, ceai, cafea fără cofeină, cidru, apă minerală, multivitamine și săruri. Sunt absolut necesare vitaminele din grupul B, vitamina C, vitamina E, vitamina F, lecitină, alimentele bogate în zinc (ficat, rinichi, pește, fructe de mare, fructe verzi), fier (ficat, linte, piersici, fasole), magneziu (soia, nuci), seleniu (creier, inimă, rinichi, ficat), mangan (nuci, ceai, legume proaspete), etc.

Regimul RITA GREER este mai drastic, eliminând laptele, ouăle, iaurtul, unele specii de pește, mierea, carnea slabă, măruntaiele.

Am văzut că sunt 5 regimuri indicate în SM. În realitate ele au toate câteva părți comune:

1 - Toate exclud grăsimile saturate;
2 - Unanimitate pentru pește;
3 - Legumele verzi și leguminoasele sunt bune toate
4 - Fructele proaspete, neconservate, le indică toți
5 - Sunt recomandate nucile, germenii și uleiurile de semințe
6 - Nu indică nici unul hidrații de carbon și dulciurile rafinate
7 - Toate regimurile exclud tutunul

Între cele cinci regimuri există și contradicții. Aceste contradicții între diferitele regimuri sunt:

1 - Glutenul conținut în cereale care este exclus în regimurile MC DOUGALL și RITA GREER, contrar celor trei regimuri;
2 - Carnea slabă, ficatul și măruntaiele. Toți cercetătorii le admit cu excepția RITEI GREER;
3 - Dulciurile. Toți admit mierea de albine și dulciurile brute, cu excepția RITEI GREER;
4 - Produsele lactate sunt restricționate de către toți cu excepția Dr. EVERS care recomandă lapte și produse lactate provenite direct de la animale care păsunează;
5 - Alcoolul este tolerat de aproape toate regimurile în cantitate mică. Totuși unele ridică problema alergiei la alcool, iar regimurile de excludere al lui MAC DOUGALL și RITA GREER exclud alcoolul provenit din cerealele care conțin gluten.

B. Tratamentul etiopatogenic al SM

Există mai multe teorii cu privire la patogeneza exactă a SM. Terapiile aplicate curent, în puseele acute, sunt controversate raportându-se variații mari ale răspunsurilor obținute.

Se poate afirma că unele variații se datorează unui program de studiu slab întocmit, dar însuși studiile clinice de încercare terapeutică conduse cu cea mai mare acuratețe, întâmpină multe dificultăți, datorită mai multor factori. Mai întâi, fiind că nu există un test specific de diagnostic, ba mai mult, uneori diagnosticul este incorect. Apoi, terapia din perioada timpurie a bolii este dificilă, fiindcă este necesară trecerea timpului pentru confirmarea diagnosticului. În al doilea rând boala are forme clinice multiple ce pot fi datorate sau nu unor mecanisme patogenice simultane. În al treilea rând, în istoria naturală a bolii se includ puseele și remisiunile spontane, resorbția sau stabilizarea bolii. Acest răspuns natural al bolii, ale remisiunilor spontane sau stabilizării, se confundă uneori cu răspunsul terapeutic favorabil. În acest

fel, multe terapii aplicate au raportat efecte favorabile, dar studiile terapeutice aplicate pe loturi mari, sau timp îndelungat au arătat că erau fără efect.

Puseele se pot produce în decurs de ore sau zile, rămân staționare, apoi încep să se remită în curs de săptămâni sau luni de zile. Dacă exacerbarea este severă, bolnavul poate fi tratat cu medicație imunosupresivă și antiflogistică.

Unele dintre medicamentele cele mai folosite din această grupă sunt corticosteroizii și corticotropina. Asupra acestor medicamente folosite pentru tratamentul episoadelor acute ale bolii există deja un consens în aprecierea eficienței lor pe termen scurt, după cum remarcă majoritatea cercetărilor efectuate. Există o unanimitate largă de opinii că acestor medicamente le revine o indicație numai în puseele acute. Aprecirea este fondată pe acțiunea lor antiflogistică, antiedematoasă și imunosupresoare față de procesul inflamator autoimun.

Eficacitatea ACTH-ului a fost demonstrată atât pe animale cărora li s-a produs encefalomelita alergică experimentală (MIHANCEA P., 1980), cât și pe un lot de 197 de pacienți cu SM, după o metodologie care este și acum o referință (ROULLET R., 1991). ACTH, dat în doze care scad timp de două săptămâni, diminuează intensitatea și durata puseelor.

Efectul este observat după două săptămâni de tratament, dar nici o diferență nu persistă între grupa de bolnavi tratați cu ACTH și grupa tratată cu placebo, după trei luni de la tratament. Nu s-a constatat nici un beneficiu al acestui tratament asupra sechelelor care pot rezulta din puseu (ROULLET R., 1991). În urma acestor studii corticoidale, mai ales cele de sinteză, au fost folosite Synacthene, Cortrosyn, Tetracorsatid. Dozele optime și schemele de tratament nu sunt bine studiate. Cele mai multe protocoale de tratament, pentru puseele acute, recomandă 25–60 U.I. de ACTH i.m. sau în perfuzie timp de 8 ore și continuat gradat timp de 2–4 săptămâni.

Din 1983, mai multe echipe de studii au folosit pentru tratamentul SM metilprednisolonul în doze foarte mari pe cale intravenoasă, doza totală variază între 3 și 6 grame administrate în 3–8 zile. Deși obținute cu un număr mic de pacienți, rezultatele indică un efect superior celui al placebolui și comparabil în intensitate cu al ACTH-ului (THOMSON A.; KENNARD C.; SWASH M., 1989).

După GALEN MITCHELL (1993) metilprednisolunul se administrează i.v. în doză de 500–1000 mg/zi, dimineața, timp de 5 zile. Se poate continua cu prednison 60 mg/zi, dimineața, timp de alte 3 zile, apoi descrescându-se cu 10 mg la fiecare 3 zile, într-un mod relativ rapid. Se pare că prednisonul, în acest fel, previne apariția imediată a unui nou puseu, după întreruprea administrării de metilprednisolon.

Pe termen mediu, tratamentul cu metilprednisolon nu are efect preventiv asupra handicapului. Efectele secundare ale metilprednisolonului, dat în aceste condiții sunt minore: roșeața feții, edem al gleznelor, gust metalic în timpul perfuziei și în orele următoare (COMPTSON A., 1988).

Punctul cel mai dezbătut în privința corticoterapiei cu metilpredninsolon este necesitatea sau nu de a completa acest tratament printr-o terapie mai clasică, timp de câteva săptămâni, pentru a evita fenomenele de ricoșeu, cu riscul de a obține efectele secundare clasice ale corticoterapiei.

GALEN MITCHELL (1993) este împotriva tratării puseelor numai cu prednison luat oral, fiindcă studiile de încercări terapeutice ale nevritei optice au arătat efectul favorabil al metilprednisolonului urmat de prednison oral, pe când acesta din urmă administrat singur, a determinat creșterea frecvenței apariției puseelor (BECK R. W. și colaboratorii, 1992).

Aceste terapii, pentru perioadele acute trebuie aplicate în puseele accentuate. Bolnavii pot deveni rezistenți la astfel de terapie și nu există nici o dovadă că ultima agravare să fie influențată de tratament.

Efectele date de metilprednisolon și ACTH s-au studiat paralel. Un singur studiu, al lui BARNES M. P. și colaboratorii (1985), a arătat că ACTH este superior, iar alte două studii, ale lui ABBRUZZESE G. și colab. (1983) și THOMPSON A. (1989) au găsit un efect la fel de favorabil al ambelor medicații.

Considerăm totuși că metilprednisolonul este posibil superior, considerând că necesită o aplicare de numai 3–7 zile, pe când ACTH-ul este administrat 2–4 săptămâni.

ACTH poate fi ineficient, fiindcă răspunsul cortical la ACTH nu este totdeauna consistent și se pare că nu este prompt, iar producția endogenă de steroizi niciodată nu atinge nivelul recomandat în general de bolile inflamatorii autoimune.

Mecanismul de acțiune al corticoterapiei în SM este imperfect cunoscut, steroizii ar putea asftel să acționeze, reducând edemul prezent în leziunile recente; printr-o acțiune directă asupra conducerii nervoase în fibrele demielinizate și printr-un efect imunosupresor de scurtă durată a metilprednisolonului, diminuează secreția intratecală de imunoglobuline. Nu credem că steroizii reduc la normal bariera hemato-cerebrală, alterată la bolnavii în SM în puseu acut.

Un lucru în prezent este deja demonstrat. Acesta este absența de efect a tratamentului corticoid pe termen lung, asupra formelor de SM agravate progresiv. La acești pacienți, corticoterapia prelungită nu are indicații și trebuie abandonată neaparat, din cauza ineficienței, a efectelor secundare dar mai ales a celor metabolice.

Corticoterapia pe cale intratecală nu oferă avantaje, în raport cu administrarea pe cale generală și nu se mai folosește, iar corticoterapia pe termen lung nu are nici un efect favorabil asupra evoluției bolii.

Metilprednisolonul în doze foarte mari, în Franța nu este folosit decât în mediu spitalicesc, dar se poate administra după ROULLET R. (1991), în cadrul spitalelor de zi. Decizia de spitalizare depinde și ea de diferiți factori, printre care pierderea autonomiei este cel mai important. Atunci când pacientul este tratat ambulator, este preferabil să recomandăm odihna, dar această măsură nu este bine primită și urmată de către pacienții ce au un handicap moderat.

Se pune întrebarea: ce pusee necesită corticoterapie? Termenul de puseu acoperă situații clinice și fiziopatologice diverse, al căror răspuns la tratament poate fi diferit. Totdeauna trebuie să știm dacă este vorba de un veritabil puseu presupus de a trăda apariția unei noi leziuni de demielinizare, sau de o agravare tranzitorie, provocată de factori exteriori (efort fizic, stress, creșterea temperaturii etc.).

În fața unei agravări funcționale de intensitate ușoară sau medie, este uneori preferabil să amânăm cu câteva zile decizia terapeutică, lăsând, pacientul să se odihnească și evitând în felul acesta să tratăm „prea devreme" niște simptome ale căror evoluție ar fi fost oricum regresivă în mod spontan și rapid. Doar agravările de o anumită importanță și de o anumită durată justifică un tratament și este uneori preferabil să nu instituim o corticoterapie pentru simple parestezii, fără ecou funcțional chiar dacă, pe de altă parte, cererea pacientului este presantă. Deasemenea, puseele instalate progresiv pe mai multe săptămâni survenind la pacienții deja purtători al unui handicap notabil, pot anunța trecerea la o evoluție progresivă. Așa după cum am mai spus, aceste forme de evoluție sunt mai puțin sensibile la tratament și de aceea sunt formele în care riscăm să vedem instalându-se o cortico-dependență.

Se pune problema, după stingerea puseului acut în perioada care urmează, ce tratament de fond trebuie să facem bolnavilor de SM, știind că administrarea prelungită a corticoterapiei nu are rol asupra evoluției bolii, expunând bolnavul și la complicații introgene, în special metabolice și osoase?

Alegerile terapeutice sunt stabilite după analiza clinică a evolutivității generale a bolii și evaluarea gravității handicapului. Astfel indicațiile terapeutice se bazează aproape numai pe interogatoriu. Acesta trebuie să furnizeze răspunsuri la mai multe întrebări: care este forma evolutivă a bolii; forma cu pusee bine conturate, sau forma progresivă? În caz că este vorba de o formă progresivă trebuie știut dacă panta evolutivă este lentă sau rapidă?

De asemenea este foarte important cum este judecată agravarea handicapului de către pacient și anturajul lui și dacă această agravare corespunde unei pierderi de autonomie importante (aceea a mersului de exemplu)?

Practicianul poate alege trei eventualități:

1 - Absența unui tratament de fond. Această atitudine este logică numai în formele benigne, în care handicapul funcțional este minim sau nul, după 10–15 ani de evoluție, și permite pacientului să aibă o activitate socială și profesională normală. Tot în această grupă intră și formele foarte precoce, în care nici un criteriu de prognostic nu poate încă să fie evaluat, din cauza incertitudinii diagnosticului. Instituirea unui tratament de fond nu se concepe cu ocazia unor manifestări compatibile cu un prim puseu de SM, oricât de evocatoare ar fi ele.

De asemenea tratamentul de fond nu se institue nici în formele progresive cu evoluție foarte lentă în care agravarea funcțională nu este perceptibilă decât de la an la an. La toți acești pacienți doar tratamentele simptomatice sunt indicate.

2 - Includerea într-o probă terapeutică controlată.

Pentru a introduce într-o probă terapeutică controlată, trebuie să fie îndeplinite anumite condiții prealabile. Diagnosticul trebuie să fie sigur și pacientul informat pe deplin. El să fie capabil să înțeleagă și să accepte constrângerile probelor, în special durata lor și necesitatea unui control care cuprinde aproape întotdeauna un placebo. Evolutivitatea clinică trebuie să fie evidentă. În practică, doar pacienții care au pusee frecvente (unul sau două pusee pe an, cel puțin) sau o agravare progresivă rapidă, cu agravarea netă a handicapului perceptibil pe o perioadă de aproximativ 6 luni, pot fi incluși în probele terapeutice controlate, din cadrul tratamentului de fond. Rezonanța magnetică nucleară va permite, includerea pacienților mai puțini evolutivi.

Constrângerile, care apasă asupra probelor terapeutice controlate în SM, sunt grele și numărul pacienților care în final vor fi incluși, este adesea mic în pofida unui grup de pornire numeros, chiar într-un centru specializat.

3 - Propunerile pentru tratamentul de fond. Din cauza dependenței ce o creează și a altor inconveniente ale corticoterapiei, singurul tratament de fond ce a arătat o oarecare eficiență, chiar dacă imperfectă cu oarecare efecte secundare, este tratamentul

cu imunosupresoare. Aceste medicamente putem să le propunem pentru tratamentul de fond și pacienților a căror boală este evolutivă dar care nu doresc sau nu pot intra într-o probă controlată.

În formele cu pusee, azathiopirina în preparatele imuran sau imurel, poate fi folosită în doză de 2,5 la 3 mg/kg corp/zi în tratament continuu pe termen lung fără efect secundar major. Supravegherea include depistarea și tratarea infecțiilor eventuale, ca și practicarea controlului numărului leucocitelor sanguine, cel puțin odată pe lună. Cifrele limită reținute în mod obișnuit sunt de 3.000 pentru leucocite și 100.000 pentru trombocite.

Posibilitatea teoretică a creșterii riscului de cancer are două consecințe: acest tratament trebuie rezervat formelor rapid evolutive, cu pusee frecvente și agravare a handicapului funcțional permanent; și atunci când a fost obținută o stabilizare a bolii, trebuie luată în considerare necesitatea întreruperii tratamentului, lucru care se face după 3–5 ani de la stabilitate.

S-a dezbătut aspectul dacă, ușoarele efecte favorabile compensează efectele secundare ale tratamentului. Impresia lui D. MITCHELL (1993), este că în cazuri izolate, cu formă obișnuită, progresiv intermitentă, s-au obținut rezultate foarte bune. Dacă bolnavul are o progresie a bolii către o invaliditate severă în 6 luni sau 18 luni, i se poate da azathiopirină. Dacă progresivitatea bolii este și mai mare, autorul de mai sus nu este de aceeași părere.

După ROULLET (1991), în caz de evoluție progresivă rapidă, ciclofosfamida (endoxan) poate fi folosită în doze mai mari pe cale intravenoasă, în cure scurte de10–15 zile câte 4–8 gr. Tratamentul necesită cel puțin 2–3 săptămâni de spitalizare.

Folosirea terapeutică a acestui tratament este astăzi una dintre cele mai controversate terapii în SM. S-au efectuat mai multe studii, unele cu doze mari, altele cu doze mai mici, unele *studii au fost controlate, altele nu.*

Argumentele menținerii terapiei cu ciclofosfamidă în SM nu sunt bine statuate. Mai multe studii mici controlate sau nu, în care s-a administrat per os lunar sau alternativ lunar, pe operioadă mai lungă de timp, au arătat tendința obținerii unor rezultate favorizabile sau cert favorizabile, prin apariția unor mai rare pusee în forma de boală, cu pusee și remisiuni și o progresiune mai înceată în forma cronică progresivă.

Fiind vorba de bolnavi tineri nu trebuie neglijate complicațiile tratamentului: alopecia tranzitorie a capului, cistită hemoragică, miocardită, apariția de tumori maligne, supresia gonadică și amenoree.

Un tratament imunosupresiv reprezintă pentru bolnavul masculin un risc grav de sterilitate temporară sau definitivă. Acest lucru trebuie să

constituie obiectul unei discuții sincere cu cuplul înaintea începerii tratamentului. Totuși, poate fi propusă o alternativă prin auto-conservarea spermei (acolo unde există centre de conservare a spermei și ovulelor).

În Franța, sperma este congelată în paiete în cuve de azot lichid la –196°C, costul conservării fiind suportat de către asigurările sociale în primii trei ani, apoi trebuie să plătească și pacientul o sumă anual, fără a putea depăși 10 ani. Această spermă, proprietate exclusivă a pacientului, este distrusă la cererea sa, ori în eventualitatea decesului său. În nici un caz, după renunțarea la ea, aceasta nu poate servi la însămânțarea artificială în beneficiul altui cuplu.

Ciclosporina este un metabolit fungic, ce intensifică funcția supresoare a celulelor T și reduce numărul de celule T helper (Van BUREN K. T. și colaboratorii, 1982). Studiile clinice de încercare au găsit efecte slabe favorizante la bolnavii tratați, inclusiv asupra progresivității bolii, a frecvenței puseelor și a severității acestora. În comparație cu azathiopirina, eficacitatea este similară, dar ciclosporina are efecte secundare, de două ori mai numeroase. Ciclosporina poate avea un efect sporit dacă dozajul este crescut treptat de la 5mg/kg corp pe zi la 7,2 mg/kg corp/ zi, dar și efectele secundare sunt mult mai mari. Deoarece azathiopirina produce mai rar complicații și cu același efect terapeutic ca și ciclosporina, D. MITCHIELL și colaboratorii (1993) cred că prima reprezintă un medicament superior, iar ciclosporina să fie eventual administrată bolnavilor ce nu răspund la azathiopirană sau sunt alergici la acesta.

Plasmafereza este un procedeu prin care hematiile și leucocitele se separă de plasmă, aceasta din urmă fiind îndepărătată și înlocuită cu una nouă sau cu albumină umană. Acest sânge nou este reintrodus în sistemul vascular al bolnavului. Procedeul se repetă de mai multe ori, la anumite intervale de timp. Acest procedeu se bazează pe ipoteza că plasma sanguină a bolnavilor de SM este posibil să conțină anticorpi ce pot leza mielina sau încetini conducerea influxului nervos. Odată cu îndepărtarea plasmei se îndepărtează și acești posibili anticorpi, obținându-se efecte favorabile în procesul patologic din SM.

În mai multe studii s-a evaluat eficacitatea plasmaferezei în SM. Două dintre acestea nu au arătat nici un rezultat semnificativ în raport cu azathiopirina. WEINER și colaboratorii (1989) au raportat stimularea retrocedării, simptomelor în puseele din forma de boală cu pusee și remisiuni, în raport cu lotul fals tratat cu această metodă, atunci când s-a administrat concomitent ACTH și ciclofosfamidă. Nu s-au înregistrat rezultate pozitive clare persistente mai mult de un an. În forma cronică progresivă, KHATRI și colaboratorii (1991), au raportat rezultate pozitive prin tratament de 5 luni cu plasmafereză.

Se poate spune că plasmafereza produce unele rezultate favorabile prin stabilizarea bolii și scăderea severității puseelor, dar numai atunci când se asociază cu medicamente supresive. Este un procedeu costisitor, repetându-se la câteva zile sau săptămâni. Pot apărea unele riscuri ca de exemplu: transmiterea de boli prin plasma schimbată. Plasmafereza ar putea fi de folos în cazurile cu pusee ce nu răspund la altă terapie sau la puseele accentuate din timpul sarcinii.

Limfocitofereza este extragerea leucocitelor (în special limfocitelor) din sângele bolnavilor cu SM. Fiind mediată prin limfocitele T ne așteptăm ca după extragerea lor din sânge evoluția bolii să se modifice favorabil. Acest procedeu ca de fapt și plasmafereza pot fi considerate ca procedee de imunosupresie.

Limfocitofereza aplicată la fiecare două săptămâni timp de până la 6 săptămâni a influențat favorabil forma cronic-progresivă. În forma cu pusee și remisiuni s-a dovedit a da rezultate favorabile, reducând frecvența puseelor la mai mult de jumătate din bolnavii urmăriți timp de până la 2 ani. Ca și plasmafereza trebuie repetată pentru a fi eficientă, dar este un procedeu scump. Dacă celulele T se reduc mult și pe o perioadă lungă în organism, există riscul infecțiilor și chiar a neoplasmelor.

Serul antilimfocitar, globulina antilimfocitară și antitimocitică se bazează pe acțiunea de distrugere a limfocitelor din corpul bolnavilor cu SM, având astfel un efect imuno-supresor. În cursul tratamentului cu aceste preparate apar multiple reacții adverse, ceea ce le limitează eficacitatea.

Anticorpii monoclonali reprezintă anticorpi foarte specifici față de componenții chimici reperați din membrana celulelor limfocitare. Datorită strictei lor specificități, prin administrarea acestui preparat se poate elimina efectiv orice populație selecționată de limfocite, implicate în producerea SM.

S-au produs anticorpi monoclonali împotriva tuturor subclaselor de celule T, inclusiv împotriva celulelor T helper sau împotriva receptorilor celulelor T. Recent s-au încheiat studii pilot cu acești anticorpi monoclonali anti T11, anti T12 și anti T4 și alte studii sunt încă în curs.

Rezultatele vor fi apreciate după ce vor fi cunoscute toate studiile.

De asemenea s-au produs anticorpi monoclonali specifici pentru antigenele autologe (proprii) HLA. Dacă este bine blocat antigenul HLA printr-o administrare sistemică de anticorpi monoclonali specifici, reacțiile mediate ale celulelor T sunt inhibate.

Toți acești anticorpi monoclonali ar putea constitui forme mai specifice de terapie imună în SM. Aceste tehnici terapeutice nu au fost larg

evaluate. S-au produs complicații severe prin folosirea anticorpilor monoclonali față de toate celulele T și față de antigenele autologe HLA. Complicația, care anihilează rapid efectul acestor anticorpi, este apariția de anticorpi gazdă față de anticorpii monoclonali.

Iradierea limfocitară totală cu raze X este un procedeu imunosupresor. Se supune iradierii întreaga masă de ganglioni limfatici din organism împreună cu timusul și splina.

Iradierea întregului corp suprimă funcția măduvei osoase și a țesutului limfatic, având riscul producerii unei leucemii tardive.

Iradierea numai a țesutului limfatic este o metodă mai sigură din acest punct de vedere și s-a folosit, mai ales în formele progresive de SM. Unele studii remarcă oprirea progresivității bolii la un număr de bolnavi dar nu într-o proporție semnificativă.

Timectomia ar fi fost o metodă care elimină unele subpopulații de limfocite T reglatoare a reacțiilor imune (care sunt produse de timus în cursul vieții). Timectomia, singură nu a avut nici un efect terapeutic. Combinată cu administrarea de azathioprina sau prednisolon a dat unele rezultate în forma cronic progresivă, dar nu mai multe decât au administrarea singure aceste substanțe, fără a mai recurge la timectomie, operație pe torace cu unele riscuri.

O altă categorie de medicamente folosite în tratamentul patogenetic al SM sunt medicamentele antiinflamatorii care acționează direct sau prin intermediul prostaglandinelor.

Colchicina este unul dintre medicamentele a cărui utilizare curentă este cunoscută a fi dintre cele mai îndelungate. Are acțiune antiinflamatoare și moderat imunosupresoare. Oprește evoluția EAE, potențiază producerea postaglandinelor și acțiunea celulelor supresoare.

Datele obținute până în prezent arată că medicamentele ar putea fi folosite chiar în cazurile cu evoluție cronic progresivă. Unele efecte secundare apărute în tratamentele îndelungate ca: nevrite, miopatie, leucopenie, limitează folosirea colchicinei pe o perioadă îndelungată.

Indometacinul, fenilbutazona, diclofenacul, piroxicamul și alte medicamente antiinflamatorii nesteroidiene sunt folosite în toate stările inflamatorii, și cum leziunile întâlnite în SM sunt considerate de tip inflamator, ele sunt aplicate în tratamentul acestei boli. Nu există studii făcute științific privind efectul lor asupra SM. Fiind asociate cu alte medicații în tratamentul SM, nu s-a putut concluziona care sunt efectele care țin de ele și care de medicația asociată. Oricum efectul lor antialgic și antiinflamator este benefic în tratamentul durerilor musculare și articulare, în cazurile de SM.

Medicația antivirală a fost și ea încercată în tratamentul SM.

Dintre medicamentele încercate amintim: amantadina (Symmetrel), aciclovir (Zovirax) și izoprinosina.

Amantadina s-a folosit în tratamentul SM într-un studiu controlat dublu orb.

În curs de 40 de săptămâni s-au obținut ușoare ameliorări la grupul tratat față de grupul martor, dar diferența nu a fost statistic semnificativă. S-a constatat însă că amantadina are influențe pozitivă asupra stărilor de oboseală întâlnite în SM.

Zoviraxul, medicament aplicat în infecțiile herpetice și cu virusul zonei zoster, nu produce nici o ameliorare în SM.

Izoprinosina este un medicament cu spectru larg antivirotic având și proprietăți imunomudulatorii. Se folosește în combinație cu steroizii.

Ipoteza că puseele de SM pot fi declanșate de infecții virotice banale a făcut pe clinicieni să aplice în tratamentul SM orice agent viral. Unele cercetări indică o reducere a frecvenței puseelor acute din SM, după administrarea de izoprinosină.

Chimioterapia cu medicamente antibacteriene și antifungice nu a dat rezultate bune și nu se recomandă acest tratament în SM.

Tratamentul de desensibilizare este unul din tratamentele de la care se așteaptă rezultate spectaculoase. Pentru desensibilizare se folosesc extracte din creierul de porc sau vită care conțin proteina bazică mielinică, cu proprietăți antigenice răspunzătoare de producerea bolii experimentale (EAE). Ponind de la constatarea că doze mari, repetate pot preveni sau suprima dezvoltarea EAE, prin producere de anticorpi specifici, s-a trecut la aplicarea metodei în tratamentul SM. La cea mai mare parte dintre bolnavi noile pusee și progresia continuă a bolii nu au fost înlăturate, dar au fost câteva cazuri spectaculos ameliorate. Acest lucru a dat speranțe, cercetările continuând, mai ales că au apărut ameliorări temporare ale simptomelor neurologice. Astfel a apărut copolimerul 1 (COP1) care este un polipetid sintetic asemănător proteinei bazice mielinice. Este un polimer format din 4 aminoacizi ce reacționează imunologic încrucișat cu proteina bazică mielinică. Polimerul nu produce, dar poate opri procesul din EAE la animale. Cercetările continuă în foarte multe țări: SUA, Germania, Israel, Belgia etc.

Într-un studiu dublu orb efectuat în SUA timp de 2 ani pe bolnavi cu forme ușoare, (scorul scalei KURTZKE 2 sau mai mic) sau obținut o descreștere marcată a frecvenței puseelor la grupul de bolnavi tratați. De asemenea s-a obținut o încetinire marcată a bolii, în formele medii. Se efectuează în diferite centre studii pe formă cronic-progresivă de SM. Costul

tratamentului este obișnuit, toxicitatea redusă și se așteaptă rezultate încurajatoare din partea unor cercetări aflate în curs. Se așteaptă rezultatul unui studiu amplu israelian.

După multe încercări s-a reușit producerea unui preparat de proteină bazică mielinică din creierul de vacă, care poate fi administrat per os pentru imunizarea bolnavilor. Este un fel de preparat ca și COP1 dar natural și care se administrază mai ușor per os. Se așteaptă rezultatele mai multor studii începute cu acest preparat.

În prezent se lucrează la prepararea unui vaccin în SM.

Vaccinul este îndreptat împotriva celulelor T din sânge care atacă mielina (mielinofage). Bolnavii au suportat bine vaccinul. Desigur că rezultatele clinice nu s-au putut încă evalua, fiind necesar un timp îndelungat pentru observarea evoluției acestora. Subliniem că metoda constă din prepararea așa-zisului vaccin pentru fiecare bolnav în parte (auto-vaccin). Costul este destul de ridicat. Dezavantajul acestui vaccin este că se adresează întregii familii de limfocite T, care dispar în totalitate sau aproape total din sânge, lucru care poate aduce unele complicații.

Descoperirea făcută de un grup de cercetători, condus de J. OKSENBERG de la Univesitatea Stanford (California), marchează un pas important în lupta împotriva SM.

Ei încearcă să identifice care din limfocitele T sunt răspunzătoare de distrugerea mielinei și numai acelea să fie distruse printr-un eventual tatament (medicamentos, vaccin). Astfel nu toate celuleleT din sânge ar fi îndepărtate, preîntâmpinându-se astfel o serie de complicații.

Cercetătorii americani, examinând focarele inflamatorii din creierul unor persoane decedate cu SM, au putut identifica anumite celule imunitare de un tip special și pe care îl întâlnim foarte rar la persoanele sănătoase sau suferind de alte boli decât SM.

Aceste celule aparțin unor sub-grupe a limfocitelor T. Pentru ca limfocitele T să-și îndeplinească sarcina de anihilare a unor corpuri străine din organism, aceste corpuri străine (antigenii) trebuie să fie prezentați într-un „ambalaj“ special, definit din punct de vedere genetic. Ambalat astfel, antigenul va fi atunci recunoscut și „omorât“ (legat) de celule T, cu ajutorul unor receptori, și ei specifici. Se pare că aceste celule T cu receptori specifici de a distruge mielina au fost puse în evidență de către cercetătorii americani.

Care sunt consecințele practice ale acestor descoperiri? Nu se poate încă afirma, firește, că s-a găsit celula T responsabilă de SM. Prezența unei celule T identice la 8 persoane decedate de SM, nu ne permit să conchidem cu certitudine că aceste celule singure sunt responsabile de distrugerea mielinei. Există probabil și alte celule ce urmează a fi descoperite. După

identificarea cu precizie a tuturor acestor celule se va putea găsi un tratament specific împotriva lor.

S-au mai încercat și alte feluri de vaccinuri în terapia SM: vaccin stafilococic, vaccinul cu virusul rabic (MARGULIS-SUBLADZE), vaccinul antirujeolic, antigripal, dar fără rezultate.

În tratamentul SM există și o medicație care stimulează conducerea nervoasă prin fibrele demielinizate sau în ultima perioadă au apărut susbstnțe care stimulează oligodendroglia pentru a se înmulți, astfel aceasta va remieliniza fibrele demielinizate.

Pentru ameliorarea conducerii nervoase în fibrele demielinizate STEFOSKI și colaboratorii (1987) a folosit 4 amino-piridina. S-a ameliorat acuitatea vizuală, oculomotricitatea, forța musculară, coordonarea etc. Efectul de ameliorare durează între 2–4 ore. Autorii concluzionează că 4 amino-piridina ameliorează fluxul nervos numai la bolnavii cu SM având demielinizări ale sistemului nervos central, la care canalele de potasiu rămân funcționale. Ameliorările produse de 4 amino-piridina sunt trecătoare și ea nu poate fi folosită numai la bolnavii de SM selecționați, deoarece induce uneori crize convulsive.

S-a demostrat că oligodendrolia, celula care produce mielină în sistemul nervos central, se poate regenera. S-au căutat medicamente care să excite sau chiar să multiplice oligodendrolia, care astfel vor mieliniza axonii atinși de procesul specific SM, demielinizarea. O cerință a acestor medicamente este să nu excite și alte elemente gliale, cum ar fi astroglia, astfel producându-se cicatrici scleroase. Un astfel de medicament ar fi N.G. Faktoren care poate fi administrat în lichidul cefalorahidian pentru multiplicarea și regenerarea oligodendroliei. Este produs în condiții de sterilitate deosebită.

S-a demostrat că două forme ale IGF (factorul de creștere de tip insulină) stimulează dezvoltarea mielinei în mai multe feluri. IGF poate intensifica dezvoltarea celulelor cerebrale imature, care se pot dezvolta ulterior în oligodendrocite și stimulează aceste celule să se maturizeze. IGF poate de asemenea regla cantitatea de mielină pe care o produc oligodendrocitele.

Foarte controvesată și foarte relevantă, pentru viitoarele posibilități de tratare a SM, este constatarea lui MC MORRIS, că cel puțin în laborator, IGF poate stimula noi oligodendrocite să se dezvolte, după ce cele existente au fost distruse.

PRINEAS a descoperit că zonele indurate ale țesutului cicatricial, observate în SM, rezultă nu numai dintr-un singur impact imun ci, din atacuri imune, repetate în aceeași zonă a creierului sau a măduvei spinării. Aceste zone indurate pot să învingă orice încercare de remielinizare. Astrocitele

asociate cu alte celule nervoase pot juca un rol nebănuit în distrugerea oligodendrocitelor.

RODRIGUEZ a constatat că tratarea șoarecilor cu o proteină imună (imunogrobulina G; IgG) ar stimula în mare măsură refacerea mielinei, în prezent pregătindu-se de testarea IgG într-un experiment clinic pe scară mare.

Toate aceste studii oferă promisiuni că pot fi găsite noi terapii pentru a stimula restabilirea țesutului nervos lezat la persoanele cu SM.

Terapia cu oxigen hiperbaric a fost și este una din terapiile controversate. Dacă la început speranțele au fost mari treptat acestea au scăzut. O dată cu apariția rezonanței magnetice nucleare cercetările au fost reluate. Astfel rezultatul terapiei hiperbarice cu oxigen a fost controlat prin RMN. S-au făcut administrări constând din 20 de ședințe cu durata de 1 oră fiecare, la presiune crescândă de la 1 la 2 atmosfere. RMN a înregistrat ameliorări la mai mult din jumătate din bolnavii supuși terapiei cu oxigen hiperbar. Astfel, această terapie revine în interesul cercetărilor și bolnavilor în SM.

Imunostimularea este o altă metodă terapeutică de tip imunopatogenic. Deoarece în SM se bănuiește o dereglare imunogenică în legătură cu apărarea antivirală posibilă, s-au încercat numeroase substanțe imunostimulatoare.

Levamisolul este un antihelmintic care a fost folosit ca imunomodulator la pacienții cu SM. S-au comunicat câteva efecte favorabile în evoluția bolii, dar acestea nu pot fi considerate semnificative

Methisoprinolul este o altă substanță imunomodulatoare folosită într-un studiu de 35 de cazuri cu SM. În urma studiului s-a comunicat o rărire a puseelor.

Imunostimulare s-a făcut și cu factorul de transfer. Aceasta este o substanță extrasă din limfocitele circulante, ce poate transfera, prin injectare la o altă persoană, imunitatea mediată celular față de virusul sau alți agenți infecțioși și față de care donatorul este imun.

Studiile efectuate cu factorul de transfer (fracțiune limfocitară subcelulară) nu s-au dovedit a avea un efect semnificativ.

Se încearcă studii cu transfer de limfocite. Transferul de limfocite sanguine se face de la indivizi sănătoși la bolnavii cu SM cu antigene HLA compatibile față de donator. Metoda ar putea avea succes când transferul se face între gemeni monozigoți (unul bolnav și unul sănătos), studiu care se și efectuează în SUA. Se așteaptă cu interes rezultatele acestor cercetări. În ultimii ani s-au efectuat numeroase studii asupra terapiei SM cu interferon.

Se știe că în SM în declanșarea evolutivă sau stoparea ei pot interveni o serie de substanțe eliberate de celule. Aceste substanțe se numesc citochine, ele putând deține cheia stopării SM. Citochinele pot fi factori imuni care influențează în bine sau în rău evoluția SM.

Interferonii sunt citochine eliberate de celule infectate și care dețin un rol important în imunitatea nespecifică, în special în faza acută a infecției. Interferonii se fixează pe membrana altor celule și împiedică multiplicarea virusului în acest fel.

Limfocitele numite killer produc interferon alfa, fibroblastele produc interferon beta iar celulele T activizate produc interferon gama.

Sunt cunoscute cel puțin 20 de substanțe aparținând familiei interferonului alfa și nenumărate aparținând interferonului beta și gama. Activitatea biologică a tuturor acestor interferoni nu este identică. Acești interferoni pot fi produși și prin diferite metode de laborator (recombinare cu ADN).

Aplicarea interferonilor în SM se bazează pe teoria că SM poate fi declanșată de infecții virale banale și pe date, care sugerează că bolnavii au o deficiență în capacitatea de a produce interferon ca răspuns la provocarea antigenilor virali.

În experiențe, interferonii au inhibat procesul din EAE. Se studiază și efectele posibilelor combinații ale interferonilor cu alte substanțe. Combinația interferonilor cu adenozin-arabinozid s-a dovedit mai eficace decât administrarea singură de interferoni, în combaterea infecțiilor cu hepatita B.

Interferonul gama produs de celuleleT stimulate diferă mult de interferonii alfa și beta. Rolul său fiziologic în organism pare a fi de mesager al inflamației, provocând intervenția celulelor T și stimulând puternic macrofagele. Tocmai de aceea acest tip de interferon nu poate fi folosit în tratamentul SM.

Cercetările efectuate cu interferoni alfa natural și alfa recombinat nu au dat rezultatele sperate. Tratamentele au influențat puțin frecvența puseelor iar progresivitatea deficitului neurologic urmărit timp de 1 an pare că a fost mai mare la grupul tratat decât la cel martor.

Cercetările cu interferoni naturali, dar mai ales recombinați din grupa alfa și beta au continuat.

Societatea națională de SM din SUA a anunțat prima producerea unui nou interferon din grupa beta numit Betaseron, care a fost aprobat pentru comercializare în vederea tratării în spital sau ambulator a puseelor de SM. Este prima dată când departamentul administrării medicamentelor din SUA aprobă un nou agent terapeutic pentru SM în ultimii 25 de ani.

Betaseronul este o proteină din clasa interferonilor beta produsă prin inginerie genetică, de origine bacteriană. Are funcție de regulator imun, putând astfel combate mecanismele imune ce agravează SM. Totuși mecanismul exact de acțiune al medicamentului în SM nu este bine precizat,

Cercetările chimice s-au efectuat mai mult de 3 ani. Betaseronul și placebo sau injectat (la cele două loturi de bolnavi) la fiecare 2 zile, la 372 de bolnavi ambulatori cu SM, forma de evoluție cu pusee. S-a observat că medicamentul reduce frecvența și severitatea exacerbărilor ca și acumularea leziunilor cerebrale detectate prin rezonanță magnetică nucleară (RMN).

Efectele secundare cele mai frecvente sunt ușoare: febră, senzație de oboseală, dureri musculare sau curbatură, cu tendința de a scădea după primul an de folosință. Apar reacții ușoare la locul injectării , unele dereglări funcționale ale ficatului (creșterea ușoară a transaminazelor) precum și unele dereglări imune.

Departajarea citochinelor, cu acțiune bună de cele cu acțiune nefavorabilă în SM, este una din marile sarcini cu care se confruntă mulți dintre cercetătorii în domeniul SM. O citochină care poate fi vinovată de apariția SM este factorul alfa al necrozei tumorale (TNF). El se găsește în țesutul nervos inflamat al persoanelor cu SM și se dovedește a fi toxic pentru celulele producătoare de mielină (oligodendrocite). De asemenea TNF poate intensifica EAE TNF crește prezența moleculelor de adeziune, substanțe care permit trecerea celulelor imune destructive de mielină din sângele bolnavilor în creier și măduva spinării.

Sunt dovezi în multe cercetări, că alte două citochine pot stimula eliberarea de TNF de către astrocitele din sistemul nervos central, care apoi se înmulțesc și contribuie la cicatrizarea țesutului nervos lezat în SM.

Abordând această problemă din unghiuri diferite, câțiva cercetători americani încearcă să exploateze citochinele potențial bune în SM, care opresc forțele imune distructive din organism sau să combată citochinele cu acțiune nefavorabilă în SM.

Astfel, s-a ajuns la crearea anticorpilor anti TNF (factorul necrozei tumorale) care pot preveni EAE (encefalita alergică experimentală).

Folosind o citochină cu efect bun în SM, numită factorul beta, de transformare a creșterii (TGF beta), s-a reușit să se suprime EAE. Deja s-a trecut la experimente clinice cu această substanță.

STEPHEN C. REINGOLD de la Societatea Națională Americană MS trece în revistă noile orizonturi ce se întrezăresc în cercetările medicale în domeniul SM cât și noile posibilități de trecere de la cercetările de laborator în clinică.

Prin finanțarea de către diferite Societăți și Institute de cercetări din SUA, apar noi strategii de tratament.

Se amintește de OHIO STATE UNIVERSITY, COLUMBUS, care au explorat și continuă să exploreze eficiența tratamentului cu mielină orală. Studii promițătoare se întrevăd cu imunoglobulina G (IgG) care în EAE a dat rezultate bune.

S-a obținut aprobarea pentru începerea unui experiment la scară largă asupra acțiunii IgG intravenos. Se va urmări dacă IgG poate sau nu reface funcția nervoasă la persoanele cu SM.

Cercetătorii americani au tratat cu succes EAE cu anticorpi de comandă, care opresc celulele imune să părăsească fluxul sanguin și să pătrundă în sistemul nervos central unde cauzează leziuni. Această lucrare a adus la planurile a cel puțin două companii de medicamente de a testa siguranța unor astfel de terapii „anti-adeziune" ca un preludiu la posibilele experimente clinice viitoare.

Cu cîțiva ani în urmă, studiile promițătoare de laborator asupra terapiei cu „peptide" în tratarea EAE au sugerat că fragmentele proteinice specifice, sau peptidele, ar putea bloca răspunsurile imune anormale și ar putea preveni EAE și indirect SM. Această interpretare depinde de ideea că există doar câteva celule imune specifice (din grupa celulelor T) implicate în boală și că, prin urmare, ar fi necasare doar câteva peptide specifice care să blocheze atacul acestor celule împotriva mielinei. Se continuă eforturile de identificare a celulelor T specifice, implicate în SM și a felului cum ele devin active. Cercetările de la mai multe institute americane planifică testarea mai multor peptide diferite, în grupe mici de persoane cu diferite forme de SM.

Utilizând o abordare complet nouă STEVEN L. E. VINE folosește pentru testare un nou tratament cu 21-aminosteroizi, care ar putea întrerupe reacția în lanț a fenomenelor biochimice care pot contribui la lezarea mielinei.

Un alt proiect american testează o nouă categorie de medicamente numite oligonucleotide care ar opri selectiv fenomenele distructive ale sistemului imun în EAE, înainte ca ele să înceapă.

Trecând în revistă tratamentul medicamentos al SM și noile tendințe în cercetările pentru descoperirea tratamentului SM avem nădejdea că acest tratament nu va întârzia să apară și că el va fi un tratament etiologic.

C. Tratamentul de recuperare în SM

SM este tulburarea neurologică invalidantă cea mai frecvent diagnosticată a adulților tineri și de vârstă mijlocie, de asemenea a treia cauza principală a invalidității în acest grup de vârstă, după traumatism și artrită.

În SUA, răspândirea SM este aproximativ dublă față de cea a leziunii măduvii spinării.

Leziunile inflamatorii și demielinizante difuze ale sistemului nervos central produc diverse combinații de deteriorări motorii, senzoriale, de coordonare și cognitive.

Pacienții cu SM pot duce o viață productivă satisfăcătoare în ciuda invalidității lor potențiale sau reale și a naturii progresive sau variabile a acestor invalidități.

Îngrijirea medicală și suportul psiho-social, fragmentate sau inaccesibile sporesc dificultățile asociate bolii.

Recuperarea comprehensivă care utilizează abordarea pe echipă, asigură cel mai bine instruirea, instrumentele și strategiile pentru a face față cerințelor și schimbărilor cauzate de SM.

În afară de tratamentul patogenetic descris anterior și care-i asigură bolnavului perioade de așa numită „liniște" în evoluția bolii, există un tratament recuperator care se adresează handicapului fizic, psihic, social, rămas după un puseu evolutiv al bolii. Întreg cortegiul de tratamente simptomatice medicamentoase, fizioterapice, psihoterapice, terapie ocupațională care combat slăbiciunea, fatigabilitatea, intoleranța la căldură spasticitatea, tulburările de coordonare (ataxie, tremor, dismetrie), sindroamele dureroase, tulburările senzoriale, tulburările de vedere, dizartria, disfagia, disfuncțiile vezicii urinare și a intestinului, tulburările sexuale, tulburările cognitive și afective, tulburările de comunicare, tulburările de mobilitate, tulburările activității existenței zilnice, tulburările de adaptare în societate și familie, alcătuiesc tratamentul recuperator al SM. Toate aceste tratamente ameliorează condițiile de viață ale bolnavului, scăzând și prețul invalidității pentru individ și societate.

Un studiu pilot asupra costul eficacității de recuperare efectuat în SUA pe un lot de bolnavi cu SM cu invalidități cronice, în anul 1981 arată că media costului anual al îngrijirii la domiciliu pe bolnav a scăzut de la 25 mii de dolari (înainte de recuperare) la 8 mii de dolari după aplicarea terapiei de recuperare. Reeducarea funcțională este uneori singura activitate fizică „rămasă" la pacienții cu un handicap important și trebuie urmată regulat.

Un sejur într-un centru de reeducare specializat în îngrijirea pacienților bolnavi de SM permite adesea un câștig funcțional care durează mai multe luni după întoarcerea pacientului la domiciliu. Acest lucru este valabil mai ales pentru bolnavii care au un handicap însemnat și ai căror boală este stabilă sau lent progresivă. Astfel de centre sunt în Elveția, Franța, Germania, Belgia, Anglia, SUA, Danemarca etc.

În majoritatea acestor centre, recuperarea se face bolnavilor de SM trimiși pentru o anumită perioadă. Există însă și centre ambulatorii, așa numite centre de zi, unde bolnavii dintr-un anumit teritoriu pot face tratament recuperator și de menținere a stării lor, permanent.

Spre un asemenea model de centru tindem și noi cu Centrul de zi SM construit în Oradea.

Avantajele unui centru specializat pentru recuperarea bolnavilor de SM este subliniat de majoritatea autorilor.

VANEY C. subliniază în cercetările sale de la Clinica Montana-Elveția că într-un asemenea centru, bolnavii pot beneficia de un tratament recuperator specializat interdisciplinar și adaptat fiecărui bolnav în parte.

În Clinina Montana, bolnavii sunt grupați în funcție de specificul handicapului, în 5 grupe, fiecărei grupe revenindu-i un anumit specific de fizioterapie sau terapie medicamentoasă. Grupul A cuprinde bolnavii cei mai ușor handicapați. Mulți dintre ei încă lucrează, putându-se deplasa destul de bine pe 100 de m. Acestor bolnavi le sunt dedicate exerciții de ameliorare a echilibrului, a mersului, exerciții de relaxare, psihoterapie, programe de informare asupra bolii.

Bolnavii încadrați în Grupul B au mers dificil, numai cu ajutorul mijloacelor auxiliare. Acești bolnavi beneficiază de reeducarea locomotricității cu ajutorul mersului, fără sau cu ajutorul diferitelor mijloace auxiliare (cârje, fotoliu rulant), diferite exerciții pentru normalizarea tonusul muscular. Hidroterapia până la 29°C are un efect foarte bun asupra acestor bolnavi.

Specific pentru Clinica Montana este terapia care utilizează călăritul (hipoterapia). Aceasta se face în aer liber în ședințe de până la 20–30 min. Hipoterapia utilizează mișcările sistematice ale corpului calului, pentru reeducarea reflexelor de echilibru, a mobilității bazinului și are un efect de reducere a spasticității mușchilor bazinului și membrelor inferioare.

Grupa C cuprinde bolnavi stabilizați în cărucior, dar capabili de a se transfera de pe cărucior pe alte locuri. Acestui grup îi sunt rezervate: fizioterapie pentru controlul coordonării trunchiului, a menținerii funcțiilor mâinii (ergoterapie), tratamentul spasticității, atât medicamentos cât și fizioterapic.

Specific tot clinicii din Montana este tratamentul spasticității intense întâlnite la acești bolnavi, cu ajutorul băilor de gheață.

Am arătat în capitolele anterioare, efectul nefavorabil al căldurii asupra simptomatologiei neurologice din SM. Există și testul băii calde care scoate în evidență unele leziuni neevidențiate încă clinic.

De aici s-a trecut la cercetarea efectului frigului asupra bolnavilor cu SM, și s-a constatat că procedeele de răcire a corpului bolnavilor sub temperatura normală a corpului are un efect bun asupra simptomatologiei neurologice. Experimental, s-a dovedit că fibrele nervoase lezate care sunt la limita capacității de transmitere a impulsului nervos sunt blocate de căldură, iar altele, care sunt blocate pot conduce impulsul nervos la temperaturi scăzute.

S-a trecut la terapia SM, însoțită mai ales de spasticitate mare, cu ajutorul băilor de gheață, procedeu foarte utilizat în clinica Montana. Bolnavul este cufundat într-o baie cu apă rece căreia i s-au adăugat două găleți de gheață fărâmițată. Bolnavul rămâne în această baie timp de 5–6 min., putând face unele mișcări active, pasive, ușoare fricțiuni tegumentare. După aceste băi, spasticitatea se ameliorează pe o perioadă mai lungă, dozele de medicamente antispatice pot scădea, producându-se o creștere a capacității motorii a bolnavilor.

În grupa D sunt introduși bolnavii fixați în cărucior, fără a avea posibilitatea de a-l părăsi fără ajutor. Acești bolnavi urmează exerciții pentru menținerea ortostațiunii, fortificarea trunchiului, diminuarea tonusului muscular (descoperirea surselor de accentuare a spasticității), terapie individuală.

Grupa E cuprinde bolnavii cei mai gravi, având impotență funcțională în toate domeniile de activitate cotidiene. În studiul lui VANEY C. (1993) se subliniază că pentru acești bolnavi, care sunt 20% din toți bolnavii cu SM internați în clinică se folosește 50% din personalul de îngrijire.

Bolnavii urmează mobilizări pasive pentru prevenirea complicațiilor și accentuarea spasticității dureroase, mișcări active ale membrelor pentru stimularea autonomiei (pentru a mânca singuri), tratamente medicamentoase.

Rezultatele terapiei de reeducare în Clinica Montana sunt deosebite, încurajând crearea de cât mai multe unități spitalicești, dar mai ales ambulatorii, specializate pentru tratamentul recuperator al SM.

1 - Tratamentul simptomelor sechelare din SM.

Ocupă un loc important în terapia bolnavilor de SM. Deoarece, cele mai multe simptome reziduale răspund foarte bine la tratamente interdisciplinare, vom lua în discuție detaliată fiecare simptom individual.

Spasticitatea – este o creștere a tonusului muscular, influențând foarte mult viteza de mișcare. Tratamentul său debutează prin prevenirea și tratamentul factorilor favorizanți: constipația, escarele, dar mai ales infecția urinară și litiaza urinară, care pot juca rolul de ghimpe iritativ.

Trebuie subliniat de la început că menținerea unui anumit grad de spasticitate este indispensabil la unii pacienți, care au deficit piramidal moderat, întrucât ea le permite mersul.

Suprimarea ei poate fi cauza unei agravări funcționale. Tratamentul spasticității trebuie să se bazeze pe răspunsul funcțional al pacientului la spasticitatea descrescândă. Instituirea unui tratament medicamentos trebuie

să fie foarte progresivă. Spasticitatea datorată leziunilor măduvei spinării pare a fi mai sensibilă la tratament decât spasticitatea datorată leziunilor cerebrale.

Baclofenul este medicamentul cel mai eficace, după MITCHELL și colaboratorii (1993), pentru reducerea spasticității, acționând central pe ogoniștii GABA.

Preparatul Lioresal este cel mai cunoscut. Medicamentația se începe cu o doză mică de 10 mg luată la culcare apoi se trece 2×10 mg pe zi, putându-se crește încet săptămânal sau bisăptămânal cu câte 10 mg după nevoie și toleranță, până la doza maximă de 80 mg/zi. Medicamentul nu trebuie suprimat brusc, deoarece în această situație pot apare stări confuzionale sau chiar convulsii.

Pentru unele cazuri de spasticitate severă, în care Baclofenul este fără efect, adăugarea unor mici doze de Diazepam are un efect favorabil. Dacă Baclofenul nu este tolerat, benzodiazepinele pot fi folosite și singure pentru combaterea spasticității. Nu sunt indicate în cure lungi, prelungite, putând da dependență, întreruperea tratamentului trebuie să se facă treptat.

Dantrium (Sildalurdt) se poate folosi când celelalte medicamente nu au efect. Mecanismul de acțiune este periferic, opunându-se reducerii contracției mio-fibrilare, ceea ce poate da slăbirea forței musculare. Acest lucru limitează folosirea medicamentului la mulți bolnavi care au deja o forță musculară diminuată. Altă situație în care este indicat Dantriumul, cu toată slăbirea accentuată a forței musculare este aceea în care se instalează o spasticitate intensă a membrelor inferioare, care nu permite folosirea lor. Spasticitatea intensă duce la apariția contracturii în flexie cu discomfort mare. În această situație se poate renunța la inconvenientul scăderii forței musculare în beneficiul obținerii scăderii spasticității dureroase, dându-i bolnavului un confort sporit. Doza cu care se începe este de 25 mg/zi crescându-se până la 300 mg/zi. Efectele secundare sunt: diareea, pericardita, pleurită, scăderea forței de contracție a mușchiului cardiac și hepatită toxică.

În cazurile în care nici un medicament nu influențează spasticitatea sau sunt contraindicate, se apelează la intervenții chirurgicale: lizotomia, neurotomia sciatică, neuroliza intramusculară, tenotomia, neurectomia, mielotomia. Tot mai frecvent se studiază în ultimul timp administrarea intratecală a baclofenului sau alcool și fenol.

R. J. KOFFEY (1993) a efectuat un studiu privind efectul administrării intratecale a baclofenului asupra spasticității refractare de origine spinală la bolnavii cu SM. Administrarea intratecală cronică a baclofenului se face prin utilizarea unei pompe implantate și programate și a unor sisteme de catetere adaptat unui ac introdus și fixat definitiv intrarahidian. Rezultatele în controlul spasticității și rigidității de proveniență spinală sunt promițătoare.

Acest mod de terapie reprezintă un progres semnificativ față de procedeele chirurgicale distructive la pacienții cu funcție păstrată sau la cei ce nu vor să accepte finalitatea altei leziuni a măduvei spinării induse chirurgical.

Procedeul chirurgical de implantare a pompei și a cateterului este sigur și nu prezintă de fapt nici un risc de producere a unui deficit neurologic permanent nou sau crescut. Incidența complicațiilor serioase legate de medicament sau de mecanismul de administrare medicamentoasă a fost redusă.

În afară de tratamentul medicamentos, tratamentul fizioterapic are locul său bine definit în combaterea spasticității, așa după cum am văzut la descrierea procedurilor fizioterapice folosite în Clinica Montana–Elveția.

Un mare număr de pacienți se plâng, chiar în absența unui sindrom depresiv, de o senzație de oboseală, diferită de deficitul motor și de tendința spre oboseala care rezultă din el. Această oboseală care pare specifică bolii, este uneori pe primul loc în acuzele pacienților, astfel SHAPIRO o încadrează în simptomele primare ale SM. Oboseala oscilează de la intensitate medie la foarte accentuată. Mecanismul oboselii nu este cunoscut, fiind probabil multifactorial. Deoarece mulți bolnavi incriminează o creștere a oboselii înainte și în cursul unui puseu acut, un component al mecanismului patologic al ei, s-ar putea pune în legătură cu dereglările sistemului imun.

Oboseala se accentuează când crește temperatura ambiantă, probabil secundar blocării conducerii influxului nervos prin fibrele demielinizate. Spasticitatea și slăbirea forței musculare, deasemenea, pot cauza oboseala, iar ocazional se poate însoți de o stare depresivă. Bolnavul trebuie instruit a-și conserva energia printr-o judicioasă folosire a timpului, economia de efort și simplificare a activității prestate.

Exercițiile fizice medicale, mențin condiția generală și previn sau suprimă atrofia musculară, dar nu s-a dovedit că afectează direct oboseala secundară leziunilor neuronilor motori centrali.

Totuși, programele de exerciții pentru suprimarea oboselii sunt benefice pentru pacienții stabilizați sau ușor afectați. Exercițiul până în momentul oboselii nu este dăunător, dar activitatea fizică până la extenuare poate necesita o perioadă prelungită de restabilire și poate agrava temporar simptomele vechi. Activitatea fizică necesită locuri de desfășurare răcoroase, pentru a minimaliza creșterea temperaturii corporale. Activitățile funcționale trebuie încurajate pentru toți pacienții, chiar și pentru cei cu invalidități severe. Hidroterapia în apă mai rece asigură avantajele bunei dispoziții. Când oboseala este severă sau rapid progresivă, pacienții pot avea nevoie de proteze, bretele și alte instrumente ajutătoare pentru a proteja și ajuta mușchii atrofiați și încheieturile slăbite.

În timpul unui program de recuperare, pacienții tolerează mai bine câteva scurte ședințe terapeutice, cu intervale de odihnă regulat programate, mai degrabă decât o singură ședință neîntreruptă de 30–60 min. Ședințele de recuperare vor fi programate în perioade când energia este mai accesibilă, adică dimineața sau după perioada de odihnă.

Au fost încercate mai multe medicamente pentru combaterea oboselii la bolnavii cu SM: amantadina, cofeina, pemolina etc.

Amantadina se poate administra în doze de 200 mg/zi, discontinuu, dacă nu se constată ameliorare timp de o lună. *Pemolina* se poate recomanda pentru scurt timp, mai ales la bolnavii ce prestează o activitate. Doza inițială este 15 mg dimineața putând fi crescută până la 30–40 mg. Efectele stimulante și abuzul potențional exclud folosirea medicamentului pe durată lungă.

Medicamente ca 4-amino-piridina și 3, 4-diaminopiridina, din clasa blocanților canalelor de potasiu au dat unele rezultate promițătoare în ameliorarea oboselii, ele mărind conductibilitatea în fibrele nervoase.

Studii sistemice recente au arătat că durerile sunt mai frecvente decât se credea în general în SM (până la 50% din cazurile studiate de autorii francezi). Durerea nu apare de obicei ca simptom de debut, dar apare pe parcursul evoluției bolii. Aproximativ 55% din bolnavii de SM se plâng de dureri. Durerea poate avea caracter acut în 9% din cazuri (MITCHELL, 1993), caracter cronic, durere de tip diestezică a extremităților, spasme dureroase ale membrelor inferioare, durere dorsală (dorsalgii) și durere abdominală. Cele mai invalidante dureri sunt durerile coordonale ale membrelor inferioare. Aceste dureri, împreună cu durerea diestezică (cu caracter de arsură) răspund bine la medicamentația antidepresivă ca amitriptilina și imipramin, uneori în doze până la 100 mg/zi. Uneori este necesară adăugarea carbamazepinei. Durerea de spate cedează de multe ori la medicația antiinflamatoare nesteroidiană (piroxicam, diclofenac etc.).

Nevralgia trigeminală este durerea de tip acut cea mai întâlnită la bolnavii cu SM. Medicația de tip anticonvulsivantă (carbamazepin, fenitoin, benzodiazepine) are un efect bun în nevralgia trigemenală de orice tip. Dacă este rebelă, se poate apela la termocoagularea ganglionului Gasser, infiltrație alcoolică a aceluiași ganglion. Nevralgia trigeminală apare în 1–2% în cazurile de SM. Caracterul ei nu diferă de nevralgia trigeminală clasică. Totuși în SM, ea apare la bolnavi tineri și este de multe ori bilaterală. Poate avea și caracter atipic, manifestându-se printr-o durere cu durată mai lungă, între crizele dureroase rămânând uneori o ușoară durere.

De multe ori, durerile sunt rezultate de o spasticitate intensă, folosirea anormală a membrelor, articulații anchilozate sau pur și simplu de la

contractură musculară cronică indusă de stress. În afară de medicația antispastică, efect bun în aceste cazuri are tratamentul fizioterapeutic. În SM se instalează și o durere centrală cronică foarte dificilă de tratat. Pentru combaterea ei trebuie folosită întreaga gamă de tratamente medicamentoase, fizioterapeutice, psihoterapice. Acupunctura dă uneori rezultate bune în acest tip de durere, precum și în alte tipuri de durere întâlnite la bolnavii cu SM.

În afară de nevralgia trigeminală, considerată tulburare paroxistică, în SM sunt întâlnite, după cum am văzut, și alte semne paroxistice, pe care le-am discutat la capitolul simptomatologie clinică. Toate aceste paroxisme (epilepsie, contracturi tonice, semnul lui LHERMITTE, dizartrie și ataxie paroxistică etc.) răspund mai mult sau mai puțin bine la carbamazepina 200–400 mg/zi, fenitoin, baclofen, acetazolamidă (VOICULESCU V. și colaboratorii, 1975).

Leziunile din cerebel, conexiunile cerebelului, trunchiul cerebral, pot cauza mersul ataxic, tremor al capului sau al trunchiului, tremor intențional al membrelor, respirație ataxică, dizartrie și disfagie.

Pentru a combate aceste simptome s-au încercat o serie de medicamente. Clonazepamul poate diminua amplitudinea tremorului, dar adesea cauzează sedare puternică. Izoniazida, însoțită de piridoxizină (vitamana B6), cu monitorizarea funcției hepatice sau propanololul cu monitorizarea pulsului și a tensiunii arteriale, au fost încercate, dar prezintă riscuri semnificative pentru o ameliorare ușoară. Pentru a obține un efect favorabil sunt necesare doze mari, de 900–1200 mg/zi izoniazidă, dar există riscul toxicității hepatice. Carmabazepina, primidonul și glutetimidul s-au arătat a avea efecte bune asupra acestor simptome cerebeloase. Cholina, beatina, baclofenul au avut unele succese limitate. Atârnarea unei greutăți de 500 g de membrul afectat de tremor produce unele ameliorări.

Toate medicamentele de mai sus trebuie încercate pentru 3–5 zile. Dacă în această perioadă nu apar ameliorări, medicația nu trebuie continuată.

Unele aparate de stabilizare a segmentelor afectate cresc stabilitatea acestora și se pot folosi.

Pentru reeducarea coordonării trunchiului, hipoterapia a dat rezultate încurajatoare, la fel ca și ergoterapia în reeducarea coordonării membrelor. În sfârșit, intervențiile chirurgicale stereotaxice pe talamus cu stimulare cerebrală profundă sunt mult discutate și controversate. S-au observat exacerbări după aceste intervenții chirurgicale și este foarte dificil să prognozăm răspunsul ce se poate obține după acest tip de terapie.

Dizartria este datorată slăbiciunii, spasticității, ataxiei musculaturii bucale, faringiene, laringiene și respiratorii. Tulburările de vorbire includ:

articularea nedeslușită, imprecisă dismetrică, sacadată, volumul redus, rezonanță nazală sau stridentă și uneori voce forțată. La 4% din bolnavii cu SM survine vorbirea neinteligibilă. Vorbirea se poate îmbunătăți prin controlul respirației, încetinirea ritmului și accentuarea cuvintelor importante. În deteriorarea cronică sau progresivă a vorbirii, tratamentul trebuie concentrat asupra păstrării formelor eficiente de comunicare. Mijloacele de comunicare care necesită controlul membrelor sau a capului au adesea o eficiență limitată, datorită coexistenței ataxiei extremităților, a trunchiului și a corpului.

Disfagia survine la 3–20% din bolnavii cu SM și se datorează paraliziilor din teritoriul nervilor cranieni 5-7-9-10-12. Spasticitatea și slăbiciunea flexorului gâtului și a mușchilor respiratori și laringieni contribuie de asemenea la disfagie. Pot apare diverse tipuri și combinații de tulburări de înghițit. Reducerea senzației faringiene sau laringiene este foarte comună, pe când reducerea funcției linguale apare în stadii avansate a bolii.

În SM mestecatul și înghițitul pot obosi în timpul primului fel de mâncare. Compensațiile includ reducerea consistenței dietei, consumarea de bucăți mai mici de mâncare, mâncatul unei mese mai bogate în timpul zilei sau mâncatul a mai multor mese mici pe parcursul unei zile.

Deteriorarea vizuală în cadrul SM apare în timpul unui puseu acut de nevrită optică retrobulbară sau datorită leziunilor nucleilor nervilor oculomotori din trunchi.

De obicei, acuitatea vizuală se restabilește în mare măsură după un puseu acut, dar sechelele nevritei optice sunt frecvente: fotofobie, scotoame, durere oculară, sensibilitate scăzută la contrast, vedere colorată. În plus, pacienții constată adesea că acuitatea vizuală scade la căldură și după efort. Datorită leziunilor din trunchiul cerebral apar diplopie, nistagmus spontan cu vedere dublă, dificultăți în focalizarea rapidă, urmărirea rândurilor la citit este grea, vedere periferică neclară.

Bandajarea unui ochi elimină diplopia, lentilele prismatice ajută dacă gradul slăbirii musculaturii globilor oculari este stabil, iar cititul poate să fie mai ușor prin mișcarea unui ghid de la un rând la altul.

Disfuncțiile urinare cauzează invaliditate socială semnificativă. Deoarece disfuncția vezicii se dezvoltă aproape la toți pacienții și poate surveni în orice moment în timpul evoluției SM, toți pacienții trebuie chestionați precis în privința simptomelor lor vezicale, a istoricului lor, a obiceiurilor toaletei și a restricțiilor lichidiene pentru controlul simptomelor.

Din punct de vedere clinic, pacientul poate dezvolta una sau mai multe din tulburările urinare descrise la capitolul simptomatologie.

Înainte de instalara tratamentului, trebuie investigat tot tractul reno-vezical pentru inventarierea tuturor tulburărilor. Tratamentul trebuie să se

bazeze pe mecanismul disfuncției, nu doar pe simptome. Tratamentele se încep cu tratarea factorilor non-neurogeni care declanșează disfuncțiile. Între aceștia, infecția tractului urinar trebuie tratată totdeauna adecvat înaintea oricărei alte testări. Tratamentul infecției urinare se face cu antibiotice sau sulfamide conform antibiogramei efectuate pe uroculturile obținute de la bolnavi.

Constipația poate cauza reflex, unele simptome vezicale. Restricția severă a fluidelor crește iritabilitatea vezicii. Multe produse cu cofeină și multe medicamente au efecte secundare asupra funcției vezicii. O incapacitate de efectuare a toaletei poate duce la incontinență chiar și în disfuncții vezicale foarte ușoare. După tratarea inițială a tuturor acestor factori, tulburările persistente necesită studiu urodinamic precis. Tratamentele urmate în continuare depind de tipul disfuncției vezicale: iritativ, obstructiv, sau mixt. În toate tratamentele sunt vizate două obiective: pe de o parte să se amelioreze calitatea vieții pacientului, reducându-se intensitatea simptomelor micționale, iar pe de altă parte să se prevină o atingere gravă a funcție renale.

Se știe că SM evoluează în mod imprevizibil și că asistăm la ameliorări spontane, chiar la dispariția completă a anumitor tulburări. În momentul în care avem în vedere măsuri terapeutice, este importatnt să ținem cont de reversibilitatea posibilă a simptomelor. Într-o primă fază se va propune așadar folosirea medicamentelor sau se va recomanda folosirea unui autosondaj intermitent, înainte de a propune intervenții chirurgicale cu caracter definitiv.

Avem trei categorii de medicamente:

1 - Medicamente având o acțiune antispasmodică asupra vezicii. Astfel de medicamente sunt utile pentru a diminua hiperrefletivitatea vezicală cu toate consecințele ei. Vom evita folosirea acestor substanțe în prezența unui reziduu post micțional important. Efectele secundare ale acestor medicamente din clasa anticolinerigicelor se manifestă la nivelul tubului digestiv (constipație) sau la nivelul ochilor (tulburări de acomodare).

2 - Medicamente ce stimulează vezica, se folosesc în prezența unui important reziduu post micțional și ele fortifică musculatura vezicală. În majoritatea cazurilor totuși, efectul este puțin satisfăcător și se pot asocia, acestor stimulatori ai vezicii, medicamente care relaxează sfincterele. Dacă contracția vezicală rămâne slabă se vor propune alte forme de tratament.

Pentru a se ajuta începutul urinării este nevoie a stimula contracția mușchiului detrusor prin producerea unei presiuni la nivelul părții superioare a vezicii urinare, presând cu mâna sau cu pumnul regiunea peretelui abdominal corespunzător vezicii (golirea CREDE), lovind încet regiunea suprapubiană. Dacă

medicamentele nu sunt eficace, singura soluție rămâne sondajul intermitent. Dacă aceasta nu se poate face se va aplica sonda Foley sau o pungă de colectare a urinii (condom) la bărbați, sau cateterul suprapubian.

3 - Medicamente ce acționează asupra sfincterelor vezicii pot să mărească sau să micșoreze tonusul muscular al sfincterului intern. Dimpotrivă, nu există decât medicamente cu acțiune relaxantă asupra sfincterului extern.

Anumite măsuri fizioterapice permit totuși, într-o oarecare măsură fortificarea sfincterului extern.

În afară de medicamente, până a ajunge la metode chirurgicale există și alte posibilități terapeutice care pot completa aportul medicamentelor. Adesea puțin cunoscute de bolnavi și chiar medici, aceste metode sunt neglijate sau inspiră o anumită teamă.

Atunci când calitatea vieții este afectată de tulburările urinare neinfluențate de medicamente se va propune bolnavului autosondajele intermitente. După un scurt instructaj, persoana în cauză va fi capabilă să efectueze ea însăși acest sondaj. După o toaletă prealabilă, sonda uretrală sterilă scoasă din ambalaj, va fi unsă cu un gel anestezic, apoi introdusă prin uretre în vezică. Tremurăturile puternice ale mâinilor și o acuitate vizuală redusă poate face această metodă dificilă. O infirmieră la domiciliu ar putea ajuta persoanele cu dificultăți în punerea sondei.

Se poate că la început pacienții să respingă această modalitate. Teama de infecție îi face prudenți pe bolnavi în fața acestor sondaje. Este bine să amintim că este vorba numai de un sondaj zis „curat" și nu steril. Este suficient să se facă aceste manipulări urmărindu-se anumite reguli de igienă elementară.

Mai mulți ani de experiență au arătat că această metodă dovedește pe termen lung mai puțină periculozitate decât plasarea în vezică a unei sonde stabile.

În Clinica Montana-Elveția metoda este curent folosită cu rezultate deosebite, relatate de cercetători și de către bolnavii care vin aici pentru tratament recuperator.

Bio-feedback-ul este o metodă recomandată atunci când micțiunea este foarte frecventă. Se caută remedierea acestei incomodități propunându-se o schimbare de comportament sau folosirea de aparate simple. Metoda cea mai simplă constă în a te așeza și a te destinde în momentul în care micțiunea devine imperioasă. Cu timpul, vezica ar trebui să-și recapete facultatea de a-și reține volume mai mari și nevoia de a urina va deveni mai puțin presantă.

Cu ajutorul unor exerciții fizioterapeutice, combinate cu o stimulare electrică a mușchilor pelvisului, se obțin uneori rezultate bune, atunci când incontinența se datorează unei slăbiciuni a sfincterului.

În spitalul nostru folosim și metoda așa numită „izachim". Constă în producerea unor stimuli dureroși în regiunea inghinală și pelviană, cu ajutorul unor injecții subcutanate cu diferite medicamente (apă distilată și ser fiziologic). Acestea vor declanșa cu timpul o creștere a tonusul sfincterelor care sunt slăbite.

Purtarea unor condomuri (pungi de colectare a urinii) s-a arătat eficientă. Acest mijloc este util în timpul călătoriilor lungi, pentru a evita incontinența. Este important să se facă probe în prealabil și să se aleagă tipul de fabricație cel mai potrivit.

Intervențiile chirurgicale sunt metodele care vor fi aplicate în ultimul rând, atunci când boala este avansată, funcția renală compromisă și toate tratamentele de mai sus au eșuat.

Mărirea volumului vezicii prin implantul unei părți a intestinului este o posibilitate de diminuare a suferințelor. Cu toate acestea, se întâmplă în urma acestei operații ca golirea completă a vezicii să necesite în plus sondaj.

Când hipercontractibilitatea sfincterelor nu mai răspunde la medicamente, este posibil să fie dilatate endoscopic.

Operația de deviere a căilor urinare este o altă metodă folosită. Aceasta permite ieșirea urinii printr-o altă deschidere decât meatul urinar. Plasarea unui cateter suprapubian este cea mai simplă operație. Se introduce o mică sondă prin pielea abdomenului direct în vezică. Odată la 6 săptămâni, această sondă trebuie schimbată. La bărbați, această metodă constituie o alternativă apreciată, căci se știe că sondele stabile provoacă ușor inflamații ale prostatei sau ale veziculei spermatice, pentru că este vorba de un corp străin, adesea greu tolerat. În plus, când aportul hidric este insuficient, sonda va avea tendința de a se înfunda, ceea ce poate fi foarte supărător.

Disfuncția intestinală se manifestă prin mobilitate gastrointestinală redusă, constipație, scaune dificile cu evacuări incomplete. Obiceiuri dietetice nesănătoase, inactivitatea fizică, efectele secundare ale medicației, depresia, slăbiciunea mușchilor abdominali, amânarea defecației datorită imobilității, restricțiile lichidiene sunt factori care accentuează disfuncțiile neurogene. Pacienții trebuie să stabilească obiceiuri intestinale regulate devreme, pentru a preveni incontinența sau dependența laxativă, care sunt mult mai dificile de reglat.

Diareea și incontinența sunt mai rar întâlnite și sunt probabil cauzate de afecțiuni gastrointestinale, modificarea dietei sau a medicației. Incontinența neurogenă persistentă poate fi tratată prin stabilirea evacuării regulate, care menține intestinele relativ goale.

Disfuncția sexuală tranzitorie sau permanentă poate surveni în orice moment al evoluției SM. Disfuncțiile sexuale, vezicale și intestinale sunt adesea asociate. Bărbații prezintă foarte frecvent probleme în realizarea și menținerea erecției sau ejaculării, prezintă senzație genitală deteriorată, oboseală, tulburări ale orgasmului. Femeile prezintă oboseală, senzație genitală deteriorată, modificări ale orgasmului sau a libidoului, lubrificare vaginală redusă.

Majoritatea disfuncțiilor sexuale în SM rezultă dintr-o combinație de leziuni specifice care afectează activitatea sexuală, tulburări senzorio-motorii generale, care împiedică abilitatea de a fi sexual activ și probleme de adaptare psihologică. Frecvent, medicațiile au efecte secundare care afectează libidoul și performanța. Factorii care contribuie includ: oboseala generală, slăbiciunea motorie, tulburările de sensibilitate, spasticitatea, ulcerele, escarele, disfuncția vezicală sau intestinală și deteriorarea cognitivă.

O abordare terapeutică simplă pentru pacienții cu disfuncție specială este modelul P-LI-SS-IT.

P - permisiunea de a explara

LI - informații limitate despre opțiuni

SS - sugestii specifice despre astfel de lucruri (ca tehnică, mecanisme etc.).

IT - terapie intensivă, dacă este necesară.

Comunicarea bună între parteneri trebuie stabilită astfel încât actul sexual să se concentreze mai degrabă pe intimitate decât pe performanță. Multe probleme se învârt mai mult în jurul relației decât în jurul actului sexual în sine, mai ales acolo unde soțul (soția) asigură îngrijirea fizică. Trebuie tratate simptomele asociate (tulburările sfincteriene, spasticitatea etc.). Un lubrifiant vaginal solubil în apă poate fi util. Unii bărbați cu disfuncție erecțială pot folosi permanent o proteză penianã. Activitatea sexuală trebuie planificată în perioada când oboseala este minimă.

O problemă asociată este reproducerea, în special cu privire la transmiterea genetică a SM, efectele asupra sarcinii precum și riscurile sarcinii asupra femeii bolnave de SM. Deoarece, doar susceptibilitatea la SM este moștenită, nu boala însăși, riscul pe durata vieții a dezvoltării SM este doar ușor crescut când un părinte are SM. Boala nu crește riscul malformațiilor congenitale sau al avorturilor. Unele medicamente folosite în SM precum diazepamul sau azathiopirina cresc riscul și trebuie întrerupte în timpul sarcinii.

Aspectele sarcinii care pot ridica probleme temporare sunt oboseala crescută, incontinența și dificultatea mersului, datorită unui centru de greutate al corpului deplasat. Sarcina nu are efect de lungă durată asupra imobilității sau a prognosticului. De fapt, pare a exista o protecție relativă din partea

activității SM în timpul sarcinii. Există totuși tendința crescută la exacerbare în perioada postpartum. Familia trebuie să planifice dinainte îngrijirea copilului și a mamei în perioada postpartum. Dând aceste informații bolnavilor, decizia de a avea copii se bazează pe valorile personale. Prezența SM nu exclude posibilitatea de a avea o familie.

Tulburările neuropsihice sunt întâlnite destul de frecvent în SM și ele au fost discutate amănunțit la capitolul simptomatologiei – le reamintim.

Tulburările neuropsihice includ: starea depresivă, labilitatea emotivă, euforia, demența sau tulburările cognitive, râsul și plânsul patologic, anxietatea accentuată și uneori psihoze.

Deși cercetările actuale asupra eficacității medicamentelor în tulburările psihice din SM sunt limitate, o încercare terapeutică cu antidepresive triciclice se poate face. Amitriptilina poate fi medicamentul indicat, fiindcă are slabe efecte secundare anticolinergice, beneficе uneori în tulburările sfincteriene. Se poate începe cu 25 mg seara, crescându-se treptat doza timp de câteva săptămâni până la 75–100 mg/zi. Dacă această doză nu dă rezultate după 4–6 săptămâni, se poate crește doza la 150–200 mg/zi în mai multe prize.

O formă deosebită de depresie se întâlnește uneori la bolnavii cu SM, manifestată printr-o combinație de a fi posac cu comportament antisocial, creșterea abuzului de alcool, promiscuitate, tendința de sinucidere cu ușoare manifestări melancolice sau anxietate. Acești bolnavi pot răspunde favorabil la tratament cu carbamazepină. S-a înregistrat în SM și psihoză maniaco-depresivă care răspunde bine la tratamentul cu carbonat de litiu. Euforia nu necesită nici un tratament.

Labilitatea emoțională, de la o chicoteală până la plânsul și râsul spasmodic este bine influențată de tratamentul cu amitriptilină. Administrarea de levodopa sau bromcriptină se face dacă amitriptilina nu este eficace (MITCHELL și colaboratorii, 1993). La o mică parte dintre tratați apare o extremă anxietate. Alprazolamul în doze de 0,25–0,50 de 2–3 ori/zi poate influența favorabil simptomele. O alternativă este și diazepamul, în special dacă bolnavul are și spasticitate severă. Psihozele, deși rar, pot apărea la bolnavii cu SM. Este tipic ca acestea să apară mai degrabă asociate cu depresia agitantă sau ca o complicație a terapiei cu steroizi decât ca un fenomen izolat. Medicația antipsihotică folosită este cea cunoscută în cazurile pure psihiatrice.

Este importat ca toate aceste tulburări neuropsihice să fie descoperite în faze inițiale, pentru a fi tratate adecvat, oprind deteriorarea psihică a pacienților. Datorită deficitelor pacienților în reglarea propriului lor comportament, cei care asigură ocrotirea sănătății – prietenii și rudele pot interpreta deficitele de autoreglare ale pacienților ca fiind comportamente leneșe,

revendicative, de manipulare sau de pierdere a atenției. Specialiștii psihiatri pot considera acete comportamente ale pacienților ca rezultatul unei tulburări de personalitate și pot căuta explicații psihodinamice.

Terapeuții recuperatori pot găsi pacienții nemotivați sau pot raporta că în ciuda motivației aparente, ei nu reușesc să urmeze întocmai sarcinile.

O valoare considerabilă în tratamentul unor tulburări neuropsihice o constituie psihoterapia individuală sau de grup.

Mulți pacienți par să răspundă favorabil la intervențiile care accentuează tehnicile compensatorii: strategii de memorare, precum utilizarea de tabele, liste, imagerie, respirație sau asociații. Pentru a prezenta valoare, aceste strategii trebuie practicate până în momentul în care utilizarea lor devine relativ automată, adică până sunt încorporate ca procese procedural învățate. Pacienții cu disfuncție frontală semnificativă pot fi incapabili să muncească activ la învățarea acestor deprinderi și pot necesita multă supraveghere în terapia lor și în sarcinile de viață de acasă. Familiile și pacienții beneficiază de o înțelegere a problemelor implicării cognitive. Speranțele și planurile pot fi adecvat adaptate, pot fi dezvoltate medii structurate și programe structurate, care permit pacientului să folosească puterea cognitivă.

Invaliditățile de comunicare în SM se datoresc tulburărilor în sfera recepției și exprimării. Aceste tulburări de comunicare pot fi afectate de coexistența deficitelor cognitive.

Vederea deteriorată și încetinirea în preluarea auditivă centrală atât pentru excitantul vizual cât și pentru cel verbal pot împiedica recepționarea. Dizartria poate împiedica exprimarea verbală. Tulburările senzorio-motorii ale extremităților superioare pot deteriora exprimarea scrisă. Incertitudinea preluării centrale se prezintă sub formă de dificultăți în găsirea cuvintelor. Pentru ameliorarea comunicării este necesar tratament de recuperare a tuturor tulburărilor sistemelor care participă în realizarea ei (vedere, auz, vorbire, scris etc.).

Una din cele mai deranjante pentru bolnavii de SM este tulburarea de mobilitate. Aproximativ 70% din pacienții cu SM prezintă disfuncția mobilității, încadrându-se între rezistență scăzută la mersul normal, până la dependență completă de pat.

Slăbiciunea, spasticitatea, ataxia, echilibrul slab, vertijul, fatigabilitatea, deficitele senzoriale, apraxia afectează mobilitatea. Tulburările de motilitate cresc ca frecvență și severitate odată cu vârsta pacientului și cu durata SM.

Antrenarea membrului și ajutoarele pentru mers pot îmbunătăți siguranța, pot reduce efortul depus și pot crește rezistența, eficiența, controlul

și viteza deplasării. Ajutoarele pentru mers sunt reținute ca simboluri ale invalidității sau independenței, ceea ce îi face pe bolnavi să le accepte cu greu la început. Este necesar timp și încurajare ca bolnavii să le accepte ca necesități personale, în beneficiul siguranței și păstrării energiei lor. Până la două treimi din pacienții cu SM continuă să umble cu un singur baston zeci de ani după diagnosticarea bolii. Un număr semnificativ de bolnavi preferă să depindă de ajutorul altor persoane, să se sprijine de pereți sau mobilă pentru a se deplasa în loc să umble independent cu ajutorul mijloacelor de deplasare ajutătoare. Trebuie demonstrat bolnavilor că două cârje ușoare ale antebrațului fac mai bună abilitatea de a merge în caz de slăbiciune și ataxie moderată. Întăritoarele de plastic ușoare stabilizează gleznele și genunchii, mersul putând fi posibil.

Odată cu progresarea bolii apar tulburări ale trunchiului, atât în timpul ședерii cât și a deplasării. Este necesară o atenție sporită în timpul antrenării, deoarece pot surveni căderi cu leziuni grave. Pacienții trebuie să realizeze când sunt capabili de deplasări sigure fără ajutor (de obicei dimineața, când sunt mai bine odihniți) și când trebuie să apeleze la ajutor.

Deoarece mersul este foarte important pentru mulți bolnavi, poate fi benefic pentru pacienți să continue să umble ca o formă de exercițiu, chiar și când nu mai este realmente funcțional.

Un scaun pe rotile sau alt mijloc de deplasare motorizat pe trei roți poate fi foarte util pentru pacienții cu SM ambulatorii. Aceste mijloace de deplasare îi ajută în economisirea energiei și în deplasare cu o viteză sporită pe distanțe mai mari. Prescrierea adecvată a scaunului pe rotile ca dimensiune, suport poziție, și aspecte adaptative este esențială pentru mobilitatea optimă cu ajutorul scaunului rulant. Adaptările speciale compensează controlul necorespunzător al trunchiului sau spasmele extremităților inferioare.

Deficitele cerebeloase și cognitive pot limita uneori utilizarea independentă a scaunului rulant. Ele trebuie totuși încercate și în asemenea situații, deoarece de multe ori, după un timp, mișcările ataxice se pot reduce. Lista mijloacelor auxiliare pentru deplasarea bolnavilor cu SM a crescut an de an, deoarece acestea sunt considerate pogrese considerabille în asistența medicală și socială a bolnavilor.

Un loc important în viața bolnavilor cu SM este profesia (ocupația) și relaxarea.

În aproape toate țările, bolnavii cu SM își pierd serviciul nu numai datorită invalidităților, ci și datorită temerilor cauzate de boală. Factorii principali care împiedică norma întreagă pentru bolnavii cu SM sunt mobilitatea redusă, necoordonarea, disfuncția vezicii, oboseala, deficitele

vizuale, tulburările de percepție și comunicare, dificultățile de transport, depresia, anticiparea invalidității și temerile patronilor.

Probleme ocupaționale ale bolnavilor cu SM trebuie puse devreme (mai ales că bolnavii sunt tineri), deoarece este mai ușor pentru oameni să-și mențină, decât să-și reia ocupația sau chiar să și-o schimbe.

Echipa interdisciplinară care se ocupă de reeducarea bolnavului ajută la evaluarea abilității persoanei bolnave de a-și continua activitatea în domeniul său, sau de a se planifica pentru un transfer spre o altă ocupație. Echipa poate să ajute patronii să înțeleagă capacitățile pacienților cu SM. În mod ideal, meseriile trebuie să fie accesibile, orientate mai degrabă spre performanțe de calitate, decât spre performanțe de timp.

Stressul trebuie să fie redus, activitatea să permită perioade de odihnă programate, mediul răcoros și cerințele fizice ușoare. Corespunzător acestor recomandări, majoritatea pacienților cu SM care rămân la ocupația lor inițială au funcții de conducere sau exercită profesii implicând muncă intelectuală.

Aproximativ 70–75% din persoanele cu SM sunt neangajate, totuși o proporție semnificativă a acestor pacienți ar putea fi angajate având baza educațională puternică, durată normală a vieții, alterare cognitivă minimă sau deloc, invaliditate ușoară până la minimă, în general prognostic bun al bolii. Aici cred că legislația țării este cea care trebuie să-și spună și ea cuvântul. Crearea unor facilități întreprinderilor care angajează acești bolnavi ar fi o modalitate de a nu privi cu rezervă posibilitățile de muncă a acestora.

În afara serviciului, toate perioadele de recreere ale bolnavului cu SM trebuie adaptate de către echipa care conduce recuperarea. Pacienții cu SM pot acumula lent răbdare, își pot face planul de tratamente recupe-ratorii, atât zilnice, ambulatorii cât și prin trimitere la centre de recuperare și recreere speciale în unități spitalicești specializate pentru ei.

Rolul familiei este decisiv în menținerea stării bune a pacientului. Familia poate asigura suportul emoțional, legăturile sociale și asistența fizică a bolnavului cu SM.

Echipa care se ocupă de reeducarea bolnavului tebuie să asigure o stare bună a tuturor sistemelor care sprijină bolnavul. Membrii de familie se confruntă cu experiențe emoționale și sociale similare cu cele ale pacientului: anxietate, resurse financiare epuizate, schimbări de roluri în familie și izolări sociale. În fața stressului cronic dat de boală și în ciuda intențiilor bune, răspunsurile negative ale familiei se pot încadra între hiperprotecție și neglijare sau chiar maltratare.

Intervenția echipei terapeutice ajută membrii familiei să se ocupe de modificările survenite odată cu boala, opțiunile noi, stressul continuu și posibilitățile de comunicare pe termen lung.

Este necesar a discuta deschis despre viitorul bolnavului și al familiei, culpabilitate, depresie, temeri de abandonare și dependențe. Soțul invalidat poate necesita sfaturi asupra felului în care să se revanșeze pentru ajutorul primit de la persoanele iubite și de la cei care-l îngrijesc, să mențină părerea bună despre sine și să învețe să-i ajute pe cei care-l îngrijesc, să se simtă apeciați. Membrii familiei cu SM și cei care oferă îngrijire trebuie încurajați să caute alinare suficientă în faptul că pot să mențină bolnavul în diferite activități sociale. Copiii, în special, necesită ajutor în înțelegerea efectului ce îl are SM asupra unui părinte. Ei trebuie să fie despovărați de presupusa culpă și asigurați de prezența continuă a dragostei părintești.

În cele din urmă, pacienților trebuie să li se amintească faptul că este mai important cine sunt ei decât ce pot face ei.

În mod particular, adolescenții pot avea o perioadă dificilă de autoizolare. Abilitatea de a iubi, asculta și îndruma nu se modifică nici când deteriorările fizice se intensifică. Este foarte important felul cum bolnavul poate să ilustreze, în fața familiei sale confruntarea necazurilor cu speranța, curajul și demnitatea.

Adaptarea personală la boală joacă un rol foarte important în felul cum se va desfășura viața bolnavului.

Fiecare pacient tratează realitatea unei boli incurabile cu invaliditățile sale în mod imprevizibil. Felul în care o persoană reacționează la SM nu este totdeauna în concordanță cu severitatea bolii. Adaptarea este influențată de boală, dar și de factori psihosociali: aptitudinile personale de adaptare, părerea bună despre sine, sistemul social, gradul altor factor stresanți ai vieții, vârsta, cunoștințele despre SM.

În general, bolnavii urmează să se adapteze mai bine la boală și invaliditate dacă forma evolutivă este mai stabilă, resursele financiare mai mari, familia dornică să-i sprijine, prieteni adevărați, credință religioasă solidă, sentimentul despre sine mai divers și abilitatea de a valorifica cât mai util funcțiile neafectate.

Ca și la alte boli cronice, sănătatea psihică este posibilă chiar și cînd nu există sănătate fizică.

Adaptarea la SM este un proces dinamic cu exacerbări și remisiuni ale bolii. Când survin deficite noi, pacienții se pot simți vinovați, rușinați, că nu s-au adaptat odată pentru totdeauna.

Sentimentele de teamă, anxietate, mânie și stressul pot fi ele însele invalidante. Ele pot stânjeni memoria, rezolvarea problemelor, formarea relațiilor și abilitatea de a uza de ajutor.

Adaptarea bună nu înseamnă a scăpa sau a prelua aceste sentimente. Mai degrabă, o parte a adaptării mai bune implică clarificarea suficientă a acestor sentimente dificile.

Pacienții și familiile lor învață să treacă de la un mod traumatizant de gândire precum „ne-am agățat de aceasta până putem termina cu ea“ la un alt mod în care își vor da seama că tratarea SM este un proces continuu și nu se termină până la sfârșitul vieții.

Pacienții devin capabili să accepte realitatea de a avea SM, atât particular cât și în public. Bolnavii trebuie să știe că nu trebuie să învețe să le placă să aibe SM.

Ei pot să-și exprime supărarea în mod adecvat împotriva bolii fără să-și reverse acea supărare pe proria lor persoană sau pe persoanele care le sunt apropiate.

Intervenția începe cu încă o încurajare a pacienților și a familiilor lor pentru a putea îmbina sentimentele cu experiențele lor cu SM. Echipa de tratament îi asigură de asemenea că va fi organizată cea mai bună îngrijire, mobilizând toate resursele pentru a realiza acest lucru. Pacientul este încurajat să-și asume responsabilitatea personală pentru acele aspecte ale sănătății pe care, el sau ea, le poate controla. Ajutorul psihologic trebuie oferit ca un intrument de creștere a aptitudinilor de adaptare.

Pentru mulți pacienți, adaptarea reușită implică intergrarea SM doar ca o parte a existenței lor, permițându-le să treacă la noi satisfacții personale. Pacienții câștigă control asupra răspunsurilor lor la o boală, de altfel în mare măsură necontrolabilă și asupra semnificației ei. Aceștia au o capacitate mai mare să simtă speranța, să aibă planuri pentru viitor și să se simtă mai bine.

2. Fizioterapia în SM

Tulburările de mobilitate sunt adesea primele semne vizibile la omul bolnav cu SM. Când invaliditatea motorie avansează, creind un handicap, bolnavul cu SM trebuie îndrumat să facă, pe lângă alte tratamente (medicamentoase) și tratament fizioterapic.

Pierderea aptitudinilor normale de mișcare are nu numai un aspect fizic al bolnavului cu SM, ci de asemenea un profund efect psihic.

La începutul tratamentului fizioterapic, mulți pacienți nu se vor simți confortabil în această situație. Fizioterapeutul poate fi privit de către bolnav ca un prieten care poate să-l ajute să depășească invaliditățile fizice sau ca un dușman care l-ar putea expune la alte suferințe fizice. Tratarea bolnavului cu SM necesită nu numai aptitudini clinice, ci și înțelegere, bunăvoință de a-și petrece mult timp lângă bolnav și de a avea o mare răbdare. Toate aceste calități care țin de maturitatea și experiența fizioterapeutului, joacă cel mai mare rol în obținerea succesului tratamentului.

Restabilirea și reeducarea tulburărilor de postură și de mobilitate cauzate de SM constituie activitatea majoră a fizioterapeutului în acest

domeniu. Datorită naturii progresive a bolii este important ca fizioterapeutul să-și asume un rol terapeutic profilactic. Fizioterapeuții trebuie să evite să insufle pacienților, conștient sau inconștient, teama de ceea ce se poate întâmpla în viitor, dar nu trebuie să se ferească de necesitatea implementării tratamentelor profilactice acolo unde sunt recomandate.

O problemă deosebită se ridică atunci când un tratament activ se dovedește a fi neadecvat. Situația, precum o recidivă acută, cere fizioterapeutului să introducă unele tratamente de întreținere care au un caracter pasiv. Această datorită faptului că o astfel de situație poate ajuta la risipirea temerilor pacienților că fizioterapeutul se interesează de ei doar când sunt bine și nu le oferă ajutor atunci când situația lor se agravează.

Pentru a trata cu succes pacienții cu SM, fizioterapeutul trebuie să fie multilateral și intuitiv, pentru a putea să-și asume diferite roluri, sau pentru a putea combina adecvat aceste roluri. Fizioterapeutul trebuie să fie capabil și competent să modifice direcția de tratare, ca răspuns la noile condiții prezentate de fluctuațiile și eventual progresarea SM.

Principiile fizioterapiei în SM. Tratamentul fizioterapic la pacienții cu SM trebuie să fie conceput și planificat pe baza unui program pe termen lung. Trimiterea timpurie la fizioterapie este esențială pentru planificarea unui program de tratament pe termen lung și pentru pregătirea unor regimuri terapeutice preventive. Programele de tratament pe termen scurt sunt neadecvate în îngrijirea bolnavilor cu SM și nu duc la îmbunătățirea și menținerea mișcării. Un tratament continuu asigură energie regulată din partea fizioterapeutului, cu cantitatea și timpul de tratament variind în intensitate și variat (adaptat) după fluctuațiile bolii (ASHBURN și DE SOUZA, 1988).

Principiile de bază ale tratamentului fizioterapeutic sunt:

1 - Să încurajeze dezvoltarea strategiilor de mișcare;
2 - Să încurajeze deprinderea aptitudinilor motorii;
3 - Să îmbunătățească calitatea mișcării;
4 - Să diminueze tonusul muscular;
5 - Să accentueze aplicarea funcțională a fizioterapiei;
6 - Să susțină pacientul în scopul menținerii mobilității și colaborării, pentru consolidarea terapiei;
7 - Să implementeze terapia profilactică;
8 - Să educe persoana bolnavă în scopul unei mai bune înțelegeri a simptomelor SM și a felului în care ele afectează activitățile existenței zilnice.

Deși fiecare bolnav cu SM este o personalitate individuală și trebuie tratat ca atare, au fost stabilite de către ASHBURN și DE SOUZA (1988), patru scopuri principale și comune ale tratamentului fizioterapic ale SM.

Acestea sunt:

1 - Să întrețină și să crească sfera mișcării;

2 - Să ajute stabilitatea posturală;

3 - Să prevină contracțiile musculare permanente;

4 - Să mențină și să încurajeze purtarea propriei greutăți.

Evaluarea și planificarea tramentului. Programele tratamentului fizioterapic trebuie alcătuite pentru fiecare bolnav, pe baza evaluării precise și detaliate a tuturor funcțiilor. Evaluările obiective, gradate ale funcției senzitivo-motorii a membrelor superioare și inferioare, ale mișcărilor funcționale, și ale activităților existenței zilnice trebuie consemnate și păstrate ca o documentație a progresului unui bolnav și a răspunsului său la o terapie. Trebuie identificate deficitele motorii care contribuie la funcția motorie alterată și trebuie testate pe rând pentru a indica posibilitățile pentru tratament. Trebuie acordată o atenție specială identificării complicațiilor, precum: contracturile musculare permanente, deformitățile, atrofia musculară, mobilitatea redusă articulară, pierderea conștiinței mișcării și scăderea senziorială. Toate acestea pot surveni în SM pur și simplu prin lipsa mobilizării.

Programele de tratament orientate spre un scop pot fi decise numai pe baza unei bune evaluări a deficitelor. Deficitele principale ale controlului motor care cauzează anomalii de postură, echilibru, tonus muscular și coordonarea mișcării, necesită restabilire prin programe fizioterapeutice. Toate programele care necesită exerciții active trebuie să țină cont de nivelul oboselii bolnavului cu SM.

Reevaluarea progreselor și sechelelor rămase, făcută la intervale regulate, ne asigură de faptul că programele de tratament sunt adaptate la simptomele schimbătoare și evidențiază avantajele obținute și progresivitatea bolii.Consemnările medicale ale tuturor evaluărilor asigură un istoric concret al simptomatologiei și tratamentului efectuat de fiecare pacient.

Fiecare evaluare trebuie să concluzioneze printr-o formulare clară scopurile tratamentului pentru acel stadiu al bolii și fiecare evaluare ulterioară unui tratament trebuie să estimeze cât de mult au fost atinse scopurile. O parte a fiecărei evaluări trebuie să includă și o autoevaluare a bolnavului cu SM.

O astfel de autoevaluare are mai multe scopuri. Astfel, fizioterapeutul obține informații valoroase asupra felului în care pacientul vede propriile sale abilități și inabilități. Cerându-i pacientului să expună problemele sale prioritare, terapeutul devine conștient de domeniile care sunt considerate mai importante. Adesea, prioritățile pacientului sunt diferite de cele ale

fizioterapeutului și trebuie să aibă alte discuții, astfel încât, atât fizioterapeutul cât și bolnavul să fie de acord cu un program de tratament, ambele părți acționând împreună pentru a atinge aceleași scopuri.

Totuși, evaluările fizioterapeutice nu asigură soluțiile definitive la problema tratamentului bolnavilor cu SM. Evaluarea este doar un instrument clinic utilizat de fizioterapeut pentru obținerea condiției pacientului și a stării sale funcționale. Puterea acestui tratament constă în abilitatea terapeutului de a interpreta evaluarea și de a utiliza informațiile în vederea elaborării unui plan de tratament aplicabil, cu folos.

La planificarea programelor de tratament există cinci zone ale funcției senzorio-motorii, care trebuie luate în considerate. Aceste zone cheie sunt: *postura, echilibrul, tonusul muscular, coordonarea, ataxia și oboseala.* Ele formează o bază pentru reeducarea mișcării și pentru tipul tehnicilor fizioterapeutice care vor fi utilizate.

Postura. Principalele anomalii posturale întâlnite la bolnavii cu SM sunt: flexia unilaterală sau bilaterală a șoldurilor, hiperlordoza lombară, căderea umerilor în față, hiperextensia unilaterală sau bilaterală a genunchilor și deficit de rotație a trunchiului la tentative de rotire a acestuia.

Întinderea zilnică a grupelor de mușchi afectați va ajuta la prevenirea anomaliilor posturale. Atenționarea bolnavului asupra tulburărilor posturale va ajuta pacientul cu SM să recunoască postura bună în poziția șezândă sau în picioare și să învețe cum să corecteze postura nesatisfăcătoare în aceste poziții.

În cadrul evaluării *echilibrului* este necasar să se stabilească dacă reacțiile de echilibru sunt sau nu normale, reduse sau absente. Evaluarea echilibrului trebuie făcută atât în poziții statice cât și în timpul mișcării.

Menținerea echilibrului se bazează nu numai pe integritatea funcțională a aparatului vestibular ci și pe impulsurile sosite de la receptorii de sensibilitate proprioceptivă și de presiune. Prin urmare, deficiențe ale echilibrului pot fi datorate deficiențelor nivelului senzitivo-senzorial.

Accentul tratamentului trebuie să se pună pe încurajarea mișcărilor și activităților funcționale, precum deplasările, care vor facilita și stimula reacțiile de echilibru. Controlul motor al capului și trunchiului este cheia menținerii echilibrului atât în poziții statice cât și în timpul mișcării.

Punctele importante ale mișcării sunt articulațiile proximale deoarece contracțiile lor ajută la stabilitatea centurilor membrelor și la menținerea axei corpului.

Tonusul muscular. Poate fi anormal de crescut sau scăzut în anumite grupe musculare sau în toate. Mulți pacienți cu SM pot avea anomalii ale tonusului în ambele direcții.

Există după TODD (1982), patru componente importante pentru tratarea spasticității.

1 - Educarea necesității de a evita pozițiile și activitățile care cresc tonusul;

2 - Mersul pe jos zilnic, sau menținerea propriei greutăți;

3 - Întinderea regulată a grupelor musculare hipertonice;

4 - Evitarea constipației, infecțiilor urinare și a escarelor, care pot fi spini iritativi pentru spasticitate.

Ataxia este o tulburare specifică a funcției motorii, care duce la deficitul de coordonare și al mișcărilor voluntare. Este o tulburare care, independent de slăbiciunea motorie, modifică direcția și gradul mișcării, deteriorând contracțiile voluntare și contracțiile musculare reflexe, necesare menținerii posturii și a echilibrului.

Tratamentul pacienților ataxici cu SM este dificil deoarece aceștia se schimbă în evoluția bolii cel mai mult. Tratamentul trebuie îndreptat spre câștigarea stabilității posturale, spre controlul voluntar al centrului de greutate al corpului în pozițiile de susținere a propriei greutăți și spre mișcările de deplasare a propriei greutăți. Trebuie încurajată o reglare corporală corectă a capului și a trunchiului în pozițiile statice și în timpul mișcării, fiind necesară reeducarea grupelor musculare proximale ale membrelor în vederea stabilizării centurilor membrelor.

Tratarea *oboselii* trebuie integrată în programele fizioterapeutice, prin educarea pacienților de a putea ține pasul cu întreaga gamă a activităților, învățându-i despre valoarea odihnei și despre păstrarea (economisirea) energiei. Programele de exerciții atent planificate pot fi utilizate la creșterea rezistenței la oboseală, dar acestea trebuie monitorizate de către terapeut la fiecare pacient în parte.

Scopurile tratamentului trebuie să genereze un plan de fizioterapie care include toate cele cinci zone descrise mai sus într-un program coordonat de reeducare a mișcării.

O încercare de tratament bazat pe învățarea sau reînvățarea programelor de mișcare (CARR și SHESHERD, 1987), este probabil cea mai bună metodă pentru o boală cronică cum este SM. Învățarea și adaptarea la schimbări sunt trăsături caracteristice sistemului nervos central, foarte mult dezvoltate la primate, mai ales la oameni. Mecanismele neurale ale învățării sunt controversate, dar experiențele dovedesc că survin unele modificări structurale mai ales la nivelul sinapselor (RAISMAN și FIELLE, 1973; WALL, 1980).

Astfel de modificări structurale pot fi similare cu cele considerate că survin când este dobândită o nouă activitate motorie (GLOUBS și colab.,

1973; GREENOUGH, 1976). O încercare de fizioterapie care încorporează învățarea noilor aptitudini motorii, necesită repetări ale unor tipuri de mișcare și prin urmare solicită un grad mare de motivație din partea pacienților (DE SOUZA, 1983). Pentru menținerea motivației, exercițiile stabilite trebuie să fie orientate spre lumea reală a pacientului, adică spre activitățile existenței zilnice.

Educarea pacientului cu privire la importanța exercițiilor sporește cunoștințele sale despre tratarea fizică a bolii sale. Folosirea educației ca un auxiliar al terapiei comportamentale este considerată a fi foarte valoroasă în tratarea bolilor cronice (MAZZUCA, 1982).

Ca la toate procesele de învățare, perioadele învățării motorii sunt urmate de perioadele de consolidare a cunoștințelor recent dobândite.

Pe parcursul perioadelor de consolidare, pacienții par să nu facă progrese în terapie. Astfel de perioade fără progrese pot fi folosite în terapie atât pentru a recapitula mișcările care au fost deja învățate, cât și ca perioade de revizuire a aptitudinilor motorii recent dobândite (DE SOUZA, 1983). Prin urmare, când pacienții cu SM nu arată noi progrese în terapie este indicată întărirea și consolidarea terapiei precedente și nu așa cum deseori se întâmplă, întreruperea terapiei. Perioadelor învățării motorii și cele de consolidare variază în mare măsură, dar par să depindă în general de vârsta, de durata bolii (DE SOUZA, 1984).

Pentru a învăța forța, direcția și îndeplinirea la timp a mișcării, trebuie exersată întreaga mișcare. Corectarea greșelilor poate fi efectuată de terapeut și învățată de bolnav ca o parte a întregii posibilități de mișcare. Această abordare este mult mai ușor de învățat de către pacient, decât metoda învățării pe mai multe componente de mișcare, care trebuie apoi reasamblate în secvența spațială și temporară corectă pentru a genera o mișcare utilă (JONES, 1974).

Ședințele de tratament sunt utilizate pentru a-i învăța pe pacienți exercițiile și metodele adecvate ale controlului mișcării, care vor inhiba și contracara simptomele nedorite din SM. Controlul motor este învățat pe baza faptului că doar mișcarea voluntară și efectul fizic pot duce la învățarea sau reînvățarea strategiilor mișcării. Mișcările asimilate activ sunt folosite la pacienții grav invalidați, fizioterapeutul asigurând cantitatea minimă de contact fizic necesar. (DE SOUZA, 1984).

Fizioterapeutul stabilește și menține controlul strâns cu pacientul, folosind mai degrabă aptitudinile vocii decât aptitudinile mâinilor (GARDINER, 1976), în acest fel, pe măsură ce controlul mișcării este învățat de bolnav, acest fapt este văzut, mai degrabă, ca un rezultat al eforturilor proprii ale pacientului, decât un produs al tehnicilor manipulatoare ale fizioterapeutului.

Această realizare este extrem de importantă, deoarece se așteaptă ca pacientul să se supună unui regim de exerciții pentru acasă, subliniindu-se astfel că exersarea individuală acasă este necesară zilnic pentru îmbunătățirea mișcării. Pacientului i se dau exerciții scrise ca să exerseze acasă și acestea trebuie efectuate în absența fizioterapeutului. Astfel, pacientul învață să depindă mai degrabă de el însuși în efectuarea tratamentului, decât de fizioterapeut.

Nivelele exercițiilor pentru acasă sunt stabilite totdeauna la nivelele pe care pacientul le-a atins deja împreună cu fizioterapeutul. Fizioterapeutul verifică dacă exercițiile pentru acasă sunt corect executate de pacient. Pe măsură ce exercițiile, pozițiile sau tehnicile de mișcare sunt învățate, fizioterapeutul dă o explicație despre importanța lor în activitățile zilnice; astfel pacientul învață atât mișcarea voluntară, cât și scopul practicării ei. În cele din urmă, pacienții învață să aleagă mișcările adecvate din repertoriul întreg de mișcări învățate, pentru a le potrivi la simptomele zilnice schimbătoare ale bolilor (DE SOUZA, 1988).

În fizioterapia SM există un program fundamental de exerciții și un program specific. Un exemplu al unui program fundamental de exerciții a fost prezentat de ASHBURN și DE SOUZA (1988).

În cadrul acestui program se utilizează un set esențial de exerciții în diferite scopuri cu diferiți pacienți cu SM, prin schimbarea accentului mișcării. Accentul mișcării poate fi în primul rând pe creșterea unei serii active a controlului voluntar urmată de un efort susținut la capătul seriei. Alternativ, menținerea anumitor posturi și poziții va încuraja stabilitatea și va duce la întărirea mușchilor. Terapeuții trebuie să comunice pacienților că este mai importantă calitatea mișcării decât cantitatea repetărilor obținute.

Un set de exerciții ce alcătuiesc un progam fundamental este considerat a avea o utilizare generală pentru majoritatea pacienților cu SM (ASHBURN și DE SOUZA, 1988).

Totuși, deoarece doi pacienți cu SM nu vor avea aceleași nivele ale deficitelor senzitivo-motorii sunt necesare exerciții specifice fiecărui individ, pe lângă programul fundamental de bază.

Dorim să trecem în revistă fizioterapia specifică în SM cu simptome predominant spastice ataxice și în cele din urmă fizioterapia bolnavului cu SM imobil.

Inițial, spasticitatea poate fi atât de ușoară încât poate scăpa observației fizioterapeutului sau bolnavului. Se pot detecta doar hipertonii tranzitorii apărute în unele poziții ale membrelor sau ale trunchiului. Pacientul poate relata spasme musculare intermitente sau chiar o senzație de încordare sau rigiditate într-un mușchi sau într-o articulație.

Evaluările de rutină trebuie să includă examinarea anomaliilor tonusului muscular. Fizioterapeutul examinează tonusul prin folosirea mișcărilor pasive rapide și lente, la nivelul tuturor articulațiilor membrelor. Tonusul poate fi următor: anormal de crescut sau de scăzut. Orice modificare de tonus trebuie să fie înregistrată și însoțită de denumirea grupelor musculare pe care le atinge. Uneori pot fi utilizate gradări ale spasticității precum scala Oswestry (GOFF, 1976) sau diferitele abordări ale spasticității revizuite de către DE SOUZA și MUSA (1987).

Tratarea spasticității este necesară pentru că împiedică mișcările voluntare. Reducerea tonusului muscular crescut se face până la un nivel în care mișcarea voluntară reziduală poate fi folosită pentru o mobilitate mai bună.

Prin întinderea mușchilor afectați în mod lent și menținerea întinderii pe o perioadă lungă de timp, spasticitatea poate fi redusă și eficiența mișcărilor voluntare crescută (BOBATH, 1978; ODEEN, 1981).

Utilizarea întinderii lente a mușchilor hipertonici poate fi adoptată prin folosirea pozițiilor sau posturilor în care grupele musculare afectate sunt menținute într-o poziție întinsă. Aceste poziții sunt:

1 - Culcat cu fața în jos, pentru întinderea flexorilor șoldurilor;

2 - Stând în „poziția croitorului", pentru întinderea adductorilor șoldurilor;

3 - Șezând mult cu picioarele întinse pentru întinderea flexorilor genunchilor;

4 - Șezând culcat pe o parte, pentru întinderea flexorilor trunchiului;

5 - Stând drept în picioare, pentru întinderea flexorilor plantari:

Grupele musculare menționate mai sus sunt cele care prezintă în mod obișnuit tonus crescut în SM.

Alte tehnici, precum răcirea pielii pe grupe musculare spastice, cu ajutorul gheții sau apei reci (MEAD și KNOTT, 1960; VANEY, 1993) pot deasemenea determina o reducere temporară a spasticității. Totuși, când se utilizează terapia rece pentru reducerea spasticității trebuie să se aibe grijă ca circulația în extremități să fie prezentă și să fie menținută în timpul terapiei.

Folosirea gheții sau a apei reci poate fi recomandată dacă pacientul cu SM nu prezintă extremitățile membrelor remarcabil de reci. Decizia reducerii tonusului și nivelul reducerii urmărite este o decizie bună până când poate fi atinsă o funcționalitate mai mare a membrelor. În unele cazuri de SM reducerea spasticității va dezvălui alte simptome, precum ataxia sau slăbiciunea musculară, care pot fi mai greu de controlat. Un oarecare tonus

crescut poate fi util persoanelor cu SM și poate fi chiar esențial pentru menținerea unei abilități de a umbla sau de a se deplasa.

Menținerea statului în picioare și susținerea propriei greutăți cât mai mult timp posibil este unul dintre punctele cheie în tratarea pe termen lung a pacientului cu SM.

Susținerea propriei greutăți pe membrele inferioare este în sine o metodă de controlare a tonusului muscular anormal de crescut și este o metodă preventivă de diminuare a creșterii tonusului în grupele flexoare ale mușchilor.

Apariția spasticității flexorilor reduce speranța că bolnavul va putea să-și păstreze mobilitatea inițială, și cu timpul nu va putea nici să stea drept. La pacienții cu spasticitate pe mușchii flexori, accentul tratamentului chineto-terapeutic trebuie îndreptat spre reducerea tonusului acestor mușchi, prevenirea contracțiilor flexoare permanente și ori de câte ori este posibil, pe menținerea deplasărilor pe picioare.

Mușchiul cel mai responsabil de contracțiile musculare flexoare permanente la șold este psoasul mare. Măsurile de prevenire a dezvoltării tonusului crescut în mușchiul psoasul mare trebuie inițiate din primele stadii ale SM, prin folosirea poziției culcat cu fața în jos și prin stimularea contracției active a mușchilor extensori ai șoldului. Când este descoperită o contracție a mușchiului, acesta poate fi întins prin extinderea în mod pasiv a șoldului afectat. La manevrele de extindere trebuie avut grijă ca șira spinării în poziția ei lombară să rămână într-o lordoză normală.

Orice semn de hiperlordoză arată că mușchiul nu este întins, ci doar tras în punctele inițiale spinale. Un astfel de fenomen trebuie evitat, deoarece există un pericol de lezare a mușchiului și a coloanei vertebrale lombare inferioare, care ar putea cauza suferință inutilă sau subluxații ale vertebrelor lombare.

În tratarea fizioterapeutică a pacientului cu simptome predominant ataxice trebuie știut că există mai multe tipuri de ataxii în SM. Evaluarea neurologică și clasificarea diferitelor tipuri de ataxii au fost descrise de MORGAN (1980).

Observarea mișcării ataxice cu ochiul liber sau înregistrarea video dovedește că simptomul se manifestă în mișcări în care grupele musculare sunt solicitate să acționeze împreună sub variate grade de contracție.

Tulburările principale de mișcare ale pacientului ataxic sunt instabilitatea posturală și deficitul de coordonare a mișcării.

Pentru a reînvăța stabilitatea posturală, fizioterapeutul trebuie să stimuleze pacientul spre obținerea controlului centrului greutății corpului. În general pacientul ataxic instabil, coboară centrul greutății spre șolduri,

prin încovoiere. În această postură, pacientul se poate simți mai stabil, dar este dezavantajat când încearcă să umble. În plus, există un risc al dezvoltării contracției flexorilor (în flexie) la nivelul șoldurilor. Pacientul poate încerca să câștige o nouă stabilitate prin fixarea trunchiului și blocarea genunchilor în hiperextensie.

Pentru corectarea acestor posturi anormale, fizioterapeutul trebuie să orienteze tratamentul spre reeducarea mai întâi a mușchilor extensori ai șoldului. Ulterior, trebuie stimulată înclinarea pelviană anterioară. Aceste două exerciții pot fi încercate într-o poziție de îngenunchere mare, înante de se ridica în picioare, dacă pacientul pare prea instabil și se teme de cădere.

Când pacientul a obținut un oarecare control al exetensiei șoldului și a poziției pelvisului, terapeutul, trebuie să meargă înainte cu tratamentul și să reeduce controlul muscular al mișcării de rotație internă a genunchilor. În acest stadiu trebuie să aibă grijă să se asigure dacă este menținută extensia șoldului și poziția pelviană, altfel corpul pacientului se poate încovoia în flexie la nivelul șoldurilor.

VANEY C. (1993) a introdus hipoterapia ca mijloc de reeducare în ataxiile trunchiului. În afară de efectul bun în ataxii, călăritul influențează pozitiv mobilitatea bazinului și a membrelor inferioare, combătând spasticitatea mușchilor bazinului și în special a adductorilor membrelor inferioare.

Pentru reeducarea coordonării trebuie luate în considerare două părți importante ale controlului mișcării. Prima parte implică reeducarea întregii mișcări corporale și se concentrează pe controlul mișcării capului și axei corpului. A doua parte a reeducării coordonării implică controlul mișcării centurilor membrelor față de axa corpului.

Aceste mișcări implică posibilitatea rotației corpului în jurul axei sale, care este folosită ca punct de referință.

Fizioterapeutul trebuie să determine prezența sau absența diverselor reflexe de rotație ale corpului și capului. Toate activitățile care vor stimula aceste reflexe trebuie folosite de către fizioterapeut. Rotirea din poziția cu fața în sus în poziția cu fața în jos, rotirea trunchiului în diverse poziții, întoarcerea și mișcările de răsucire ajută toate la reeducarea coordonării.

Abilitatea de a mișca capul și segmentele trunchiului într-o succesiune temporo-spațială normală și de a se roti în jurul axei corpului este esențială pentru mișcările funcționale, precum deplasarea și mersul.

A doua parte a controlului mișcării, care trebuie luată în considerare este cea a reeducării coordonării grupelor musculare agonist-antagoniste ale membrelor.

Cele mai importante metode spre care terapeutul trebuie să orienteze tratamentele pentru reeducarea coordonării grupelor musculare sunt întinderea, la membrele superioare și mersul, la membrele inferioare.

Punctele cheie ale controlului mișcării membrelor sunt umărul și șoldul. Musculatura rotatoare la aceste articulații este complexă din punct de vedere anatomic și funcțional, dar abilitatea acestor grupe musculare de a stabiliza sau de a mișca adecvat articulația proximală este cea care determină calitatea mișcării membrelor.

Coordonarea mușchilor rotatori poate fi stimulată prin exerciții active sau asistate în care membrul trece printr-o circumferință a unui cerc cu centrul situat pe umăr la membrul superior și șold la membrul inferior,

Contactul manual folosit de fizioterapeut trebuie să se facă numai pentru orientarea cursului mișcării și dacă este necesar, o eventuală rezistență manuală, pentru stimularea coordonării musculare la articulațiile proximale. Fizioterapeutul trebuie să evite să aplice mai mult de o rezistență manuală minimă adecvată, deoarece bolnavul cu SM va obosi rapid.

Fizioterapeutul va observa că unele poziții ale membrului superior în rotație fac să fie mai stabile. Acestea trebuie notate ca poziții în care să se încerce ameliorările funcțiilor mâinii și degetelor în vederea obținerii unor activități ale existenței zilnice mai bune, precum ar fi mâncatul sau băutul.

Coordonarea grupelor musculare agonist-antagoniste în jurul altor articulații ale membrelor, decât cele proximale, poate fi stimulată prin tehnici care utilizează mișcările alternative ritmice, stabilizările ritmice și mișcarea pendulară (GARDINER, 1976).

Unii autori au sugerat utilizarea greutăților și a manșetelor și corsetelor grele ale membrelor, pentru pacienții cu ataxie mare (MORGAN și colab., 1975).

Se pare că există un efect imediat în reeducarea ataxiei membrelor când se recurge la o manșetă grea (MORGAN, 1980), dar nu există dovezi ale unei ameliorări pe termen lung. Experiența acestui autor arată că musculatura membrelor se acomodează la greutățile folosite pe o perioadă de timp, ataxia rămânând esențialmente nemodificată și apoi se agravează prin îndepărtarea ulterioară a greutăților.

Dacă bolnavii cu SM ajung legați de scaunul cu rotile sau de pat, tratamentul fizioterapic corect rămâne în continuare esențial pentru o mai bună calitate a vieții și sănătății lor.

Insuficiența respiratorie trebuie prevenită, astfel încât să se evite infecțiile pulmonare, colapsul pulmonar parțial, acumularea sputei și cianoză. Trebuie stabilită o modalitate corectă de respirație prin învățarea exercițiilor de respirație profundă și în poziție culcată, sau șezândă și trebuie să se asigure accesul aerului în toate zonele plămânilor.

Trebuie evitată staza circulatorie, mai ales cea a membrelor inferioare, deoarece crește riscul trombozei venoase profunde. Exercițiile active de contracție ritmică și relaxare a musculaturii membrelor, vor activa circulația venoasă. Dacă nu este posibilă nici o contracție musculară activă, este necesară manipularea pasivă și masajul, sau trebuie folosit un mijloc auxiliar mecanic. Contracțiile musculare spastice permanente pot fi prevenite prin mobilizarea articulațiilor cu ajutorul seriilor de măsuri complet pasive.

Postura și poziționarea corectă pentru asigurarea întinderilor prelungite a grupelor musculare afectate de spasticitate trebuie să devină obișnuite. Culcatul zilnic cu fața în jos este esențial pentru pacientul imobil.

Prevenirea escarelor este o parte vitală a programului de tratament. Sprijinirea și plasarea corectă a corpului și a membrelor pentru evitarea punctelor de presiune este esențială în prevenirea escarelor. Întoarcerea sau schimbarea regulată a poziției este obligatorie – zi și noapte. În plus, evitarea cu succes a stazei respiratorii și circulatorii, a spasticității și a deformităților musculo-scheletice va ajuta de asemenea la prevenirea escarelor.

Fizioterapeuții vor trebui să-și asume un rol educativ și de supraveghere, transmițând tuturor celor care îngrijesc bolnavul, aptitudini de tratament și dirijare, atât profesionale cât și neprofesionale. În plus, trebuie prezentate mijloace sigure și eficace de întoarcere, ridicare, și deplasare a pacientului imobil. Urmărirea de către fizioterapeut este esențială pentru a se asigura că instrucțiunile sunt corect executate, pentru a modifica unele instrucțiuni dacă circumstanțele o cer și pentru a oferi îngrijitorilor sprijin.

Tratamentul fizic al bolnavului cu SM imobil, deși indicat și condus de fizioterapeut, nu este exclusiv făcut pe perioada ședințelor terapeutice. Pacientul și familia trebuie să fie foarte conștiente de ceea ce constituie mișcare bună și să fie încurajate de fizioterapeut s-o realizeze corect. Prin urmare, fizioterapeutul și pacientul trebuie să acționeze împreună ca perteneri astfel încât beneficiile terapiei să fie transpuse în activitățile utilizate pentru existența zilnică.

Asigurarea bolnavilor cu SM cu mijloace auxiliare de mers prezintă avantaje și dezavantaje, care trebuie luate în considerare. Avantajele constau în ajutorarea pacientului de a merge mai repede pe distanțe mari și de a avea un mers de o calitate apropiată de cel normal. Mijloacele auxiliare de mers pot screște stabilitatea pacientului și pot reduce oboseala. Pentru mulți bolnavi cu SM, folosirea mijloacelor auxiliare de mers poate da posibilitatea să rămână mobili și poate amâna necesitatea utilizării unui scaun pe rotile tot timpul. Fizioterapeutul trebuie să fie conștient de efectele dăunătoare ale asigurării cu mijloace auxiliare de mers și să practice o îngrijire adecvată și multă precauție pentru a le minimaliza.

Aceste efecte dăunătoare sunt descrise de TODD (1982). În primul rînd, efectul inhibitor asupra spasticității de către susținerea propriei greutăți pe membrele inferioare va fi redus. În al doilea rând, schimbările posturii vor cauza o modificare de lateralizare a trunchiului, dacă se folosește un suport unilateral sau flexia anterioară a trunchiului prin flectarea șoldurilor, când se folosește suportul bilateral. În al treilea rând, pe măsură ce mișcările normale ale capului și trunchiului sunt reduse, va exista o reducere a reacțiilor echilibrului, care la rândul lor modifică tonusul muscular.

Efectele dăunătoare sunt mai exarcerbate dacă mijloacele auxiliare sunt nesatisfăcător adaptate pentru pacient. Pe lângă metodele preventive de tratament necesare să contracareze efectele dăunătoare ale utilizării mijloacelor auxiliare de mers, fizioterapeutul va trebui să implementeze terapia pentru menținerea mobilității și creșterea forței în membrele superioare. Acest fapt este important și pentru că pacientul cu SM urmează probabil să devină progresiv mai dependent de suportul membrelor superioare pentru a-și menține mobilitatea.

În cele din urmă, pacienții care se bazează pe suportul membrelor superioare pentru mobilitate sunt adesea predispuși spre leziuni ale mușchilor, tendoanelor și ligamentelor, mai ales ale umerilor. Astfel de leziuni trebuie activ testate de fizioterapeut când sunt în fază acută, dezvoltarea leziunilor cronice trebuind evitată pe cât posibil. Datorită naturii fluctuante și progresive a bolii, tipul ajutorului de mers pus în circulație pentru pacienți trebuie regulat revizuit și adaptat stadiului bolii.

Utilizarea atelelor și șuruburilor trebuie evitată pe cât posibil, știindu-se că o dată ce o articulație este imobilizată printr-o atelă sau șurub, orice mișcare unilaterală reziduală a articulației va fi pierdută. Deși o atelă sau un șurub pot ameliora cu succes unele tulburări de mobilitate, alte simptome motorii, precum spasticitatea, pot fi agravate.

Este important ca obiectivele pe termen scurt și planul de tratamente pe termen lung să fie discutate cu pacientul și cu familia sa. Mijloacele auxiliare pentru mobilitate trebuie introduse cu mult tact, deoarece mulți pacienți văd în ele un simbol al agravării bolii. Prin urmare, fizioterapeutul trebuie să încurajeze o atitudine pozitivă pentru utilizarea mijloacelor auxiliare pentru mers, ajutând bolnavul cu SM să aprecieze avantajele mobilității astfel înbunătățită.

3. Terapia ocupațională în SM

Terapia ocupațională cuprinde întreaga gamă de activități zilnice, care fac ca bolnavul și familia sa să trăiască mai bine.

Majoritatea bolnavilor cu SM sunt persoane cu o invaliditate sau cu un handicap permanent, adesea destul de sever. Înainte de a ajunge la

acest stadiu de invaliditate există în viața bolnavului perioade în care terapia ocupațională trebuie să le ofere mult avantaj în menținerea stării bune. Din păcate există cazuri când trimiterile la terapia ocupațională nu se fac din timp, pacienții pierzând ocazia de a folosi o resursă valoroasă de tratament. Astfel bolnavii ajung la terapeut când sunt invalidați sever de boală.

Încă înainte de a fi atinse stadiile invalidității severe, mulți pacienți cu SM au tulburări funcționale care delimitează capacitățile de existență independentă. Terapia ocupațională adecvată duce bolnavul spre creșterea abilităților funcționale, ajută la extinderea capacității existenței independente și deschide ocazii pentru persoanele cu SM de a alege viața pe care doresc să o trăiască.

Multe dintre primele contacte, dintre bolnavii cu SM și terapia ocupațională au loc în spital când pacienții au suferit o exacerbare a bolii. Scopul principal al tratamentului ocupațional este restabilirea activităților existenței zilnice independente la nivele cât mai apropiate posibil de cele normale sau de cele pe care le-a avut pacientul cu SM înainte de recidivă.

Activitățile precum spălatul, îmbrăcatul, îngrijirea, toaleta și mâncatul (hrănirea) necesită întâi evaluarea și apoi intervenția cât mai timpurie a terapiei ocupaționale.

Pe măsură ce survine restabilirea, trebuie stimulate alte activități, precum deplasarea. Semnele unor ameliorări continue, indică modificarea strategiilor de tratament astfel încât să fie posibilă o trecere spre o mai multă independență în activitățile existenței zilnice.

Este important ca pacienții să fie încurajați și susținuți de terapeut, să lupte pentru independență în activitățile de autoîngrijire, chiar din primele stări după o recidivă.

În stadiile ulterioare ale programului terapeutic va fi necesară o reevaluare a funcțiilor, urmată de recomandări și tratament acasă, pentru activitățile de muncă și timp liber.

O înregistrare a câștigurilor finale și comparările cu nivelele de independență a pacientului de dinainte de recidivă, formează baza unui raport de examinare, care trebuie trimis echipei de îngrijire a bolnavului.

Cu puțin timp înainte, sau imediat după întoarcerea acasă din spital a bolnavului cu SM, va fi necesară o vizită la casa sa a celui care se va ocupa de terapia lui ocupațională. Scopurile principale ale vizitei acasă sunt observarea și evaluarea posibilităților bolnavului cu SM de a efectua activitățile existenței zilnice, apoi identificarea dificultăților sau problemelor în privința activităților și în cele din urmă determinarea faptului dacă sunt sau nu necesare pentru activități, ajutoare și adaptări structurale în casă. Avantajul principal al vizitării pacienților în propria lor casă este că pot fi

evaluate abilitățile în activitățile zilnice în contextul mediului în care trebuie efectuate zilnic.

Tipul casei, amplasarea diverselor încăperi, pozițiile scărilor interioare sau treptelor cu balustradă, a scărilor exterioare, și împrejmuirilor trebuie observate și înregistrate de terapeut. Trebuie să se observe, fără să pară indiscreție următoarele:

a) Care este rolul fiecărui membru din familia bolnavului (tată, mamă, copil, soț)?

b) Se dorește de către familie susținerea bolnavului cu SM?

c) Câte persoane trăiesc în familie?

d) Care și câte sunt rudele dependente (copil, persoană în vârstă)?

e) Cine sunt întreținătorii și îngrijitorii principali ai bolnavului?

f) Cine este acasă în timpul zilei, când și cât timp?

g) Există relații familiale în apropiere (prieten, rude etc.)?

Prin urmare, în timpul vizitei acasă, terapeutul trebuie să evalueze abilitatea pacientului cu SM de a-și asuma posibilitățile individuale ale existenței lui zilnice în contextul vieții de familie.

Activitățile existenței zilnice includ activitățile de îngrijire personală, pe care majoritatea pacienților tind să le efectueuze total independent și activitățile mai generale vieții lor sociale.

Evaluarea activităților existenței zilnice și reevaluarea lor la intervale regulate, asigură o înregistrare a nivelelor de abilitate și independență a fiecărui pacient cu SM. Aceste nivele pot varia în timpul perioadelor de recidivă și restabilire.

Există numeroase forme pentru evaluarea activităților existenței zilnice cu ajutorul unor indici și scale (ASHBURN, 1986 și EAKIN, 1989). Un parametru înregistrat pentru evaluarea activităților existenței zilnice este timpul necesar pacienților pentru terminarea sarcinilor. Terapeutul trebuie să cunoască timpul necesar fiecărui pacient pentru îndeplinirea diverselor activități și să dea recomandări și strategii pentru a ajuta pe bolnavi când sarcinile consumă un timp anormal de lung, pentru a fi terminate. Factorul timp are implicații importante, dacă pacientul suferă de oboseală și dacă sarcinile care consumă timp distrug ordinea familială. Folosind timpul ca pe un factor suplimentar al evaluărilor activităților zilnice, terapeutul poate comunica pacientului eventualul progres și astfel poate asigura noi încurajări.

Activitățile implicate în existența zilnică nu sunt toate înregistrate prin evaluări și indicii. Unele activități, precum luatul mesei și îmbrăcatul sunt comune tuturor persoanelor dar altele precum condusul mașinii sau plecarea la servici pot fi relevante doar pentru unii bolnavi. Persoana care se ocupă de terapia ocupațională, este necesar să aibă aptitudini care pot ajuta

pacientul cu SM și familia sa în planificarea existenței zilnice, pentru stilul de viață pe care doresc să-l aibă.

Terapeutul poate ajuta pacienții să facă alegeri corecte pentru ei, lucrând cu ei pentru creerea unui plan bine gândit al existenței zilnice. Pentru aceasta terapeutul trebuie să se ferească să dicteze bolnavului ce ar trebui să facă, și cum ar trebui să procedeze. El trebuie să fie atent să nu prezinte o atitudine negativă, amintindu-i pacientului prea des de ceea ce se află dincolo de posibilitățile sale. Pe de altă parte, terapeutul trebuie să prevină pacientul asupra practicilor nesigure și de posibilitățile negative ale unor alegeri pe care dorește să le facă. În plus, terapeutul trebuie să fie pregătit pentru ocaziile în care pacientul nu-i va urma sfaturile și trebuie să reziste să nu manifeste dezaprobare sau dojană.

De la bun început, terapeutul trebuie să informeze pacientul asupra felului în care a realizat evaluarea activității existenței zilnice. Ei vor discuta despre diversele activități importante ale unei zile obișnuite. Terapeutul trebuie să stimuleze pacientul să identifice sarcinile necesare zilei obișnuite și să decidă care sunt esențiale.

Activitățile esențiale sunt cele care trebuie îndeplinite din motive personale, precum mersul la toaletă sau luarea mesei; sau din motive familiale, precum dusul sau adusul copiilor la școală. Unele sarcini esențiale pot fi modificate în ceea ce privește momentul din timpul zilei când trebuie făcute, pe când altele pot fi îndeplinite într-un moment specific al zilei. Alte activități zilnice pot fi organizate în jurul celor care sunt esențiale.

Terapeutul trebuie să determine de la început momentul zilnic al oboselii bolnavului. Activitățile care solicită cea mai mare energie sau concentrare trebuie programate în perioadele din zi când pacientul se simte cel mai puțin obosit.

Pot fi recomandate perioade de odihnă sau un scurt somn la amiază pentru a reduce oboseala, astfel încât sarcinile să poată fi efectuate după amiaza sau seara. S-a observat că, pacienții nu îndeplinesc toate activitățile existenței zilnice pe care sunt capabili să le efectueze (NICHOLAS, 1976).

STAPLES și LINCOLN (1979) au observat discrepanțe între abilitatea pacienților cu SM de a efectua activitățile existenței zilnice, observate de preferință într-o unitate de recuperare – și activitățile îndeplinite de pacienți la domiciliu și relatate de rude. Astfel de discrepanțe nu sunt exclusive pentru SM, ele au fot raportate și la bolnavii cu accidente vasculare cerebrale (ANDREVS și DEWART, 1979). Aceste rezultate nu pot fi specifice grupelor de diagnostic studiate (SM și accidentele vasculare cerebrale), dar pot reprezenta o trăsătură mai generală a comportamentului lor (LINCON 1981).

În general, majoritatea oamenilor nu îndeplinesc toate sarcinile existenței zilnice de care sunt capabili din mai multe motive, unul dintre ele fiind o diviziune a muncii în familie, pe motiv de educație a copiilor. Important este că diferitele activități necesare pentru mersul bun al gospodăriei să fie făcute fără piedici, împărțite între toți membrii familiei.

Pot exista însă și alte motive, mai subtile, pentru care pacienții nu îndeplinesc toate activitățile de care sunt capabili. Activitățile pot fi prea grele și obositoare sau pot să nu fie rezolvate conform standardelor de igienă ale pacientului și nu sunt încercate deloc (DE SOUZA, 1984). Unii pacienți cu SM, poate nesiguri în relațiile lor, pot să se comporte în mod deliberat într-o manieră mai neajutorată, pentru a obține mai multe contacte fizice și intime cu partenerii lor.

Când pacienții cu SM nu îndeplinesc toate activitățile existenței zilnice de care sunt capabili, trebuie căutat de către terapeut care sunt cauzele. Unele motive sunt foarte serioase în cadrul contextului familiei și a vieții sociale a unui individ și prin urmare, nu se poate presupune că nerealizarea sarcinilor se datorește SM. Acolo unde SM este cauza nerealizării sarcinilor pe care dorește să le facă, terapeutul poate ajuta prin intervenții pozitive.

Terapia ocupațională adecvată, recomandările, ajutoarele sau dispozitivele pot da pacientului cu SM posibilitatea de a realiza activitățile dorite. Dacă terapeutul bănuiește că hiperdependența de îngrijitor se datorează motivelor psihologice sau emoționale, poate fi utilă trimiterea la un psihoterapeut.

Pentru mulți pacienți cu SM care ajung cu un grad mai mic sau mai mare de invaliditate datorită progresării bolii, utilizarea mijloacelor auxiliare poate fi singurul mijloc de menținere a independenței în activitățile existenței zilnice. Înainte de prescrierea unui mijloc auxiliar trebuiesc examinate:

a) dexteritatea manuală a bolnavului;
b) capacitatea lui fizică;
c) funcția senzitivă;
d) discriminarea vizuală;
e) memoria pe termen scurt și cea pe termen lung.

Deși ajutoarele vor fi prescrise pentru a compensa unele deficite fizice, vor fi necesare anumite abilități fizice pentru ca ele să poată fi utilizate cu succes. Este important ca pacientul cu SM să recunoască să utilizeze cu succes mijlocul auxiliar prescris. Eșecul poate duce la respingerea de către pacient a ajutorului, sentiment de demoralizare și suspectarea mijloacelor auxiliare care vor trebui introduse în viitor.

Pacientul trebuie încurajat de terapeut să participe la deciziile referitoare la mijloacele auxiliare, și dacă este posibil să i se permită să aleagă un ajutor dintr-o serie care este adecvată și accesibilă. Utilizarea unui dispozitiv de ajutorare nu trebuie forțată, indiferent cât de necesară poate apărea utilizarea sa. Răbdarea și convingerea sunt adesea necesare pentru cei cu SM care pot vedea necesitatea unui mijloc auxiliar de ajutor ca un semn că boala s-a agravat.

La o mare parte a bolnavilor cu SM, oferirea unui mijloc auxiliar este doar începutul muncii terapeutului. Unii bolnavi vor avea nevoie doar de o simplă explicație și de o singură demonstrație pentru a folosi cu succes ajutorul. Alții pot necesita instrucțiuni mai ample. Cei cu vederea slabă pot avea nevoie să li se arate de mai multe ori cum să utilizeze un mijloc auxiliar și poate de mai multe instrucțiuni verbale și încercări de folosire sub supraveghere.

Pacienții care au disfuncția memoriei pot avea nevoie să li se arate de către terapeut de mai multe ori cum să folosească ajutorul. Este util să se dea instrucțiuni clare, scrise, cu imagini sau diagrame dacă este posibil.

Într-un plan de tratament pe termen lung va fi necesar să se analizeze ajutoarele utilizate de fiecare persoană la intervale regulate. Pe măsură ce boala progresează unele ajutoare pot deveni nefolositoare și trebuie schimbate cu altele care sunt mai adecvate. O analiză regulată poate identifica dispozitivele de ajutorare care sunt depășite sau scoase din uz. Toate dispozitivele de ajutorare nefuncționale trebuie retrase de la bolnavi, deoarece pot pune în primejdie siguranța lor, dacă pacienții persistă să le utilizeze.

Adaptările locuinței sunt probleme deosebite pentru bolnavii cu SM atât din punct de vedere medical cât și material. Majoritatea pacienților invalidați de SM necesită unele adaptări în căminele lor. Terapeutului i se cere să facă evaluări și referate pentru medicul familiei și echipa de ocrotire, precum și celor care vor efectua adaptările acasă (arhitecți, electricieni, constructor etc.). Adaptările casei vor avea avantaje și dezavantaje, dintre care nu toate pot fi evidențiate de la început. Discuțiile cu pacientul și familia sa sunt necesare. Deoarece multe dintre adaptările structurale ale locuinței sunt costisitoare și în mare parte ireversibile, terapeutul trebuie să fie convins că adaptarea este nu numai necesară dar și dorită de pacientul cu SM și familia sa. Trebuie reținut că locuințele au, pentru cei ce locuiesc în ele, valoare emoțională, psihologică și socială.

Terapeutul trebuie să lupte pentru o decizie luată de întreaga familie, și să rețină că locuința nu este doar un spațiu în care se trăiește, ci și mediul în care persoanele cu SM și familiile lor primesc vizitatori, au multe tipuri

diferite de relații și își cresc copiii. Trebuie să se aibă grijă să se permită cât mai multe alegeri posibile, în funcție de stil, design, culori preferate etc.

În orice societate, casele sunt una dintre investițiile financiare majore pentru cei care pot să fie proprietarii unei locuințe. Sunt unele adaptări, precum o toaletă suplimentară la parter, care pot adăuga valoare casei, dar sunt altele care îi scad din valoare, precum elevatoarele din camera de baie. Modificările structurale severe pot face dificilă vânzarea casei, dacă familia ar dori să o facă, sau dacă va trebui să se mute. Când se fac recomandări în privința adaptărilor pentru viața din casă, terapeutul va trebui să ia în seamă toți acești factori diverși, indicați de bolnav și familia sa. Cel mai bun sfat și ajutor pe care terapeutul le poate oferi, poate fi furnizarea cunoștințelor și informațiilor necesare pentru a permite bolnavului cu SM și familiei sale să ia propriile decizii.

Activitatea profesională trebuie să stea pe primul plan în atenția celui care conduce terapia ocupațională a bolnavilor cu SM.

Majoritatea persoanelor cu SM sunt adulți tineri, unii cu studiile încheiate, alții nu. La începutul bolii toți acceptă să facă parte din forța de muncă și să poată să urmeze o carieră. Terapeuții au rolul de ajuta pacienții cu SM să-și exploareze capacitățile de muncă și interesele.

Pentru a introduce terapia de reabilitare profesională, terapeutul trebuie să evalueze fiecare individ în parte. Trebuie luați în considerare mulți factori: aspirațiile pacientului, dacă scopurile sunt realiste, gradul experienței profesionale și tipul de muncă care este necesar în comunitatea locală etc.

Obiectivele urmărite de terapeuți sunt:

a) Testarea și evaluarea capacității de muncă legate de sarcinile specifice profesiunii dorite;

b) Evaluarea capacității de învățare a pacientului și posibilităților de păstrare a aptitudinilor;

c) Evaluarea factorilor fizici, psihologici și sociali, precum și tolerarea muncii, obiceiurile și calitățile personale;

Unii pacienți pot fi sfătuiți să-și reorienteze cariera lor într-o direcție ușor diferită de prima lor preferință. Sigur că există bolnavi cu SM incapabili de o activitate care să le aducă un venit. Cei care sunt pensionați pot să urmeze, la domiciliu sau într-un centru de recuperare pentru SM, diferite forme ale terapiei ocupaționale pentru menținerea unor dexterități legate de profesie sau pentru recâștigarea unor mișcări necesare în activitățile existenței zilnice.

Cu cei care doresc să-și păstreze sau să-și câștige unele dexterități legate de profesia lor, terapeutul trebuie să urmeze o terapie ocupațională individuală. Mișcările necesare oricărui fel de activitate, precum și cele

necesare autoîngrijirii se pot recupera și menține și prin o terapie ocupațională de grup.

Nu trebuie uitat de către terapeut, organizarea timpului liber al bolnavului cu SM. Există unele tendințe de îndepărtare a terapeuților de activitățile din timpul liber, unii considerând că acest lucru este o metodă învechită.

Introducerea unei noi meserii sau unui nou hobby poate aduce multă plăcere și o îmbunătățire a unor funcții ale bolnavului cu SM. Pentru mulți pacienți cu SM, care odată cu progresia bolii au din ce în ce mai mult timp liber, nu trebuie subestimate avantajele învățării noilor activități. Artele și meseriile, ca un mediu terapeutic dezvoltă aptitudini de dexteritate, precizie și ingeniozitate, asigurând în același timp o modalitate pentru manifestările emoționale și creative ale bolnavilor.

Pentru unii pacienți, în special femei, abilitatea de a coase, broda, țese și împleti poate constitui contribuția lor practică la ajutorarea familiei sau chiar o sursă suplimentară de câștig.

Muzica, teatrul, pot asigura de asemenea modalități de exprimare pentru pacienții cu SM. Unii pot avea un talent natural pentru astfel de activități și trebuie încurajați și sprijiniți, deoarece le sublinează individualitatea și asigură un mediu pentru contacte cu persoane cu aceleași idei și preocupări. Există multe sporturi în aer liber care sunt adecvate și accesibile persoanelor cu invalidități (CROUCHER ,1981). Este de asemenea important să se ofere ajutor pacienților cu SM care doresc să includă sportul în modul lor de viață. Unele activități sportive precum înotul (GEHLSEN; GRIGSBY și WINANT, 1984) și călăria (SAYWELL, 1975) pot asigura metode terapeutice adecvate pentru tratament. VANEY folosește călăritul ca metodă de tratament chiar pe perioada internării în clinica de recuperare.

Nu toate activitățile în aer liber necesită abilitate fizică sau efort mare și unele, de exemplu pescuitul cu undița (WARREN, 1988) pot asigura plăcere și relaxare chiar și pentru bolnavii severi invalidați. Dansul în fotoliu rulant este un mijloc extraordinar de plăcut pentru bolnavii cu SM. Șahul poate oferi chiar și unele posibilități de afirmare neobișnuită a unor bolnavi cu SM. La ora actuală se organizează concursuri sportive pentru bolnavii invalidați, ocazie cu care își pot dovedi unele aptitudini.

Turismul în grup este un mijloc de relaxare și terapie pentru mulți bolnavi cu SM. Multe persoane cu SM pot prefera participarea ca spectatori la diferite manifestări sportive, locuri de întâlnire cu prieteni, bolnavi sau sănătoși.

Terapia ocupațională nu trebuie să lase la o parte pacientul cu SM sever invalidat.

Accentul terapiei ocupaționale pentru acești bolnavi, trebuie să fie pus pe menținerea abilităților rămase și pe prevenirea dezvoltării complicațiilor. Utilizarea regulată a evaluării va ajuta la identificarea abilității rămase ale pacientului și descoperirea timpurie a oricăror complicații care pot surveni.

Posibilitățile și necesitățile îngrijitorilor trebuie acum cuprinse mult mai mult decât înainte într-un plan de tratament. În aceste situații, necesitățile îngrijitorilor nu trebuie subestimate (OLIVER, 1985) acolo unde bolnavul cu SM este permanent dependent de alții, terapeutul poate să învețe îngrijitorii cu tehnici noi de deplasare și să asigure ajutoare în avantajul îngrijitorilor.

4. Educarea bolnavului cu SM și a familiei sale

Educarea bolnavului și a familiei sale este una din cheile succesului echipei de tratament. Componenta educativă a îngrijirii comprehensive oferă preocupări personale, informații medicale și tehnice, aptitudini de adaptare și cunoștințe de planificare a vieții. Procesul educațional este complicat și greu, când sunt prezente deteriorări cognitive. Informațiile noi, date pacienților, nu sunt învățate și în cazuri foarte severe pacienții nu pot fi capabili să le învețe. În această situație este foarte important ca echipa de tratament să includă familia în procesul educațional.

Foarte important este ca bolnavii să învețe un lucru esențial și anume a avea SM nu exclude posibilitatea unei vieți rezonabil de normale. Majoritatea invalidităților sunt fie temporare, fie ușoare până la moderate ca severitate și aproape toate problemele SM sunt în oarecare măsură, tratabile. Scopul principal al tuturor acțiunilor întreprinse pentru persoana cu SM este să continue să trăiască bine în mediul său obișnuit. Pacienții care stau cu familia realizează o adaptare generală mai mare și prezintă mai puține invalidități decât cei care nu stau cu familia.

Plasarea într-un sanatoriu este adesea legată mai degrabă de problemele familiale sau cognitive decât de gradul sau tipul deteriorării fizice. Chiar și cu invalidități severe, familiile pot menține pacienții acasă oferindu-le resurse fizice, financiare, și emoționale adecvate. Sunt bolnavi care doresc să trăiască singuri, unii folosind resurse independente de existență.

După cum am văzut, disfuncțiile urinare sunt o problemă frecventă și serioasă cu care se luptă atât bolnavii cu SM, cât și medicii care-i tratează. Dr. CLAUDE VANEY, șeful secției de neurologie a Clinicii de Recuperare BELLVUE din Montana-Elveția propune bolnavilor cu SM afectați de disfuncții urinare respectarea a zece sfaturi practice.

1 - Consumați în fiecare zi minimun doi litri de lichid sub formă de băuturi ce corespund cel mai bine gusturilor dumneavoastră.

Opțiunea de a reduce aportul de lichide sub pretextul de a merge mai rar la toaletă s-a dovedit inadecvată, dat fiind că urina concetrată irită și activează și mai mult vezica, sporind riscurile de infecție;
2 - Învățați să cunoașteți proprietățile diuretice ale diferitelor băuturi pe care le consumați;
3 - Este bine să mergeți la toaletă cu regularitate (de exemplu după 2-3 ore) pentru a evita să fiți surprinși de o nevoie imperioasă, după principiul „mai bine să previi, decât să vindeci".
4 - Făcându-vă programul zilnic sau de călătorie, prevedeți dinainte pauzele de toaletă;
5 - Când mergeți într-un local public, întrebați de la început unde se găsesc toaletele și încercați să vă plasați în apropiere;
6 - Nu riscați să vă iritați vezica în mod inutil (de exemplu așezându-vă pe o piatră sau ciment);
7 - Nu neglijați în nici un caz igiena intimă și rezervați-i suficient timp;
8 - Nu uitați că „îngrijirea" vezicii cuprinde analiza urinei pentru descoperirea unei infecții și examenul rezuduului urinar din ultrasonografie, un procedeu simplu și puțin traumatizant;
9 - Mijloacele auxiliare, ca pungile de colectare a urinii, sondele sau benzile protectoare nu au nimic jenant, ci pot dimpotrivă să ajute persoanele incontinente să iasă din izolare și să-și găsească locul în societate;
10 - Nu considerați vezica dumneavoastră ca fiind un dușman, ci ca un partener, desigur puțin cam acaparator de timp, cu care va trebui să vă familializați.

5. Organizarea terapiei recuperatorie în SM

Funcționarea echipei interdisciplinare, care este implicată în tratarea SM trebuie să fie cât mai ireproșabilă. Membrii echipei trebuie să fie cât mai aproape de bolnavi și să-i trateze pe aceștia ca și semeni ai lor. Sunt de preferat în echipă adulți tineri bine educați în toate domeniile, necesitățile pacienților putând fi enorme. Pacienții își interpretează propriile sentimente prin cele ale echipei de tratament.

Sentimentele de disconfort personal, frustrare, nepotrivire sau indignare pot apare inevitabil chiar în rândul membrilor echipei.

În afară de cazul când sentimentele sunt adresate deschis de către bolnavi, ele pot crea stress membrilor echipei și dificultăți în continuarea îngrijirii bolnavilor. Adesea, membrii echipei ignoră stressul creat și adoptă

un stil care le ascunde sentimentele față de pacienți sau față de alți membri ai echipei. Aceste strategii duc doar la mai multe probleme, deoarece stressul ignorat nu este înlăturat și sentimentele ascunse se manifestă până la urmă. În plus bolnavii sunt de multe ori conștienți de o oarecare tăinuire privind boala lor și pot simți un sentiment crescut de izolare.

Comunicările profesionale deschise cu pacienții asigură un model puternic pentru dezvoltarea aptitudinilor adaptative bune, asigură pacienții și familiile lor să dobândească speranțe realiste în programul de recuperare și asigură succes tratamentului.

Tratarea sentimentelor dificile necesită o bună comunicare în interiorul echipei și de multe ori un ajutor venit din exteriorul ei. Echipa trebuie să dezvolte scopuri realiste, clare fiecărui pacient pentru a obține și a se bucura de succesele pe care le dobândesc bolnavii. Atât echipa de tratament, cât și bolnavii analizează care sunt rezultatele recuperării.

Deși mecanismul fundamental al leziunii sistemului nervos central legat de SM este până acum netratabil, deteriorările neurologice pot fi adesea tratate simptomatic. În plus factorii care agravează o deteriorare sunt reversibili (stimulii nociceptivi care agravează spasticitatea pot fi îndepărtați).

Invaliditățile sunt mult influențate de recuperare, în special condiția fizică generală, echilibrul, efectuarea toaletei, activitățile existenței zilnice, deplasările, aptitudinile pentru scaunul cu rotile și antrenare pentru mers îmbunătățit, pentru cei care încă umblă.

Problemele care trebuie bine evaluate având un răspuns mai puțin sigur la recuperare sunt: coordonarea, percepția, cognitivitatea, și învățarea neambulatorilor să devină ambulatori.

Handicapurile au un potențial mare pentru ameliorare după tratamentul recuperator, deși bolnavii sunt adesea nesatifăcuți. Rezultatele recuperatorii din acest moment sunt descrise de majoritatea celor care se ocupă de această formă de tratament ca „destul de bune". Dacă terapia de recuperare asigură pentru bolnavii de SM o activitate crescută, un stil de viață sănătos, o adaptare reușită caracterizată de o utilizare echilibrată a resurselor intelectuale, sociale și spirituale, noi trebuie să ne declarăm mulțimiți și optimiști.

S-a făcut un studiu privind recuperarea în SM bazat pe un chestionar adresat bolnavilor internați în clinicile de recuperare pentru SM din Montana și Walenstadtberg din Elveția (F. BRONNIMAN, 1993). La chestionar au răspuns 549 de persoane bolnave cu SM, din totalul de 1.302 cărora le-a fost trimis chestionarul.

De la început se menționează că bolnavii de SM sunt mulțumiți de prestările oferite actualmente de Elveția, de către domeniul readaptării.

Structura pe vârstă a celor chestionați este: 12% 20–34 de ani; 47% 35–54 de ani; 41% peste 55 de ani. Aproximativ 88% din cei ce beneficiază de oferte de sejur în clinici sunt bolnavi de vârstă medie spre avansată. În clinica Walenstadtberg au fost internați 36%, în Clinica Montana 46%, restul în alte clinici.

La întrebarea privind motivele principale ale sejurului de recuperare s-a răspuns în felul următor: 7 bolnavi din 10 menționează oferta terapeutică; 4 din 10 oferta medicală; 4 din 10 pentru a schimba decorul zilnic; 4 din 10 pentru a ușura familia și 2 din 10 pentru a se întâlni cu oameni noi. Aceste răspunsuri indică faptul că aspectele sociale ale unui sejur de recuperare în clinică nu sunt neglijabile. Se propune separarea readaptării funcționale de readaptarea socială. Readaptarea socială ar trebui să se desfășoare într-un cadru diferit.

Privind metodele de tratament pe care le urmează acești bolnavi în vederea recuperării, situația se prezintă astfel:

8 din 10 fac fizioterapie
3 din 10 fac regulat ergoterapie
3 din 10 fac regulat hipoterapie
3 din 10 urmează un regim special
2 din 10 fac hidroterapie
3 din 10 urmează alte tratamente: masaje, activități sportive, tehnici de relaxare (yoga, gândire pozitivă, meditație, naturoterapie, reflexologie)
5 din 10 fac ei înșiși zilnic exerciții pentru a-și menține mobilitatea
8 din 10 urmează tratamente de readaptare

Mai mult de 50% din bolnavi consideră că sunt insuficienți de informați asupra bolii, tratamentelor existente și că ar dori să știe mai multe despre aceste lucruri.

Subliniem că 9 din 10 bolnavi sunt satisfăcuți de echipa de colaborare interdisciplinară care se ocupă de tratamentul lor (medici, psihologi, infirmiere, fizioterapeuți, psihoterapeuți etc).

Majoritatea bolnavilor chestionați ridicau problema, pe bună dreptate, a faptului că un sejur de 4–6 săptămâni pe an este insuficient pentru a asigura o bună recuperare. Se pare că ar fi mai profitabil să se practice aceste tratamente de recuperare în mod permanent, nu odată pe an în mod intensiv. În general, după un sejur în clinici de specialitate, tratamentul este urmat neregulat din lipsă de timp și din lipsa centrelor ambulatorii specializate pentru recuperarea SM.

Varianta care se propune pentru îmbunătățirea tratamentului recuperator a bolnavilor de SM este ca la două clinici specializate în SM să fie centre madicale de cercetare și tratamente, ele urmând să dea impulsurile

necesare centrelor regionale care urmează a se crea. Clinicile ar determina viitorul concept terapeutic și ar forma viitori specialiști, care vor lucra în domeniul recuperării SM.

Pe lângă fiecare centru regional sunt necesare mai multe centre ambulatorii (în funcție de numărul bolnavilor) care să promoveze un tratament recuperator permanent. Iată cum și într-o țară ca Elveția cu vechi tradiții în recuperarea bolnavilor cu SM se simte nevoia înființării centrelor ambulatorii pentru SM. Un asemenea centru de zi am creat și noi la Oradea, care să promoveze o terapie recuperatorie asemănătoare cu cea promovată în țări cu vechi tradiții în acest domeniu. Este necesar un efort la nivel de întreagă țară pentru organizarea de centre asemănătoare în fiecare județ. În acest efort trebuie să se angajeze Ministerul Sănătății, Ministerul Muncii și Protecției Sociale etc.

Se simte nevoia de cel puțin un compartiment destinat SM într-o Clinică de Recuperare Universitară, sau Spital de Recuperare profilat pe SM situat într-o zonă cu climă răcoroasă, benefică acestei boli

6. Costurile SM

Costurile sunt mari atât pentru bolnavi cât și pentru spitale. Aceste costuri cresc cu gradul invalidității. Primele cheltuieli se conturează în jurul diagnosticării, cheltuielile ulterioare vin cu îngrijirea medicală și recuperatorie, cheltuielile pentru asistență și însoțitori, modificările casnice și nu în cele din urmă, salariile pierdute. Un studiu american a estimat că aproape jumate din venitul total pentru un pacient cu handicap mediu de SM a fost pierdut datorită bolii.

Greutățile sunt enorme atunci când mulți pacienți sunt neajutorați sau devin șomeri. Asigurarea particulară, îngrijirea medicală și ajutorul medical, chiar și când sunt accesibile, pot să nu fie suficiente pentru a satisface îngrijirea cronică pe durata întegii vieți.

Echipa de recuperare trebuie să evalueze necesitățile viitoare proiectate și trebuie să dezvolte unele strategii pentru a ajuta pacientul și familia să-și păstreze resursele financiare.

Costul echipei trebuie să fie calculat față de costul îngrijirii medicale fără recuperare.

Doarece costul SM crește cu gradul invalidității, măsurile care reduc invaliditatea și cresc independența personală trebuie să reducă costul.

Studiile făcute arată că recuperarea energică duce la aptitudini funcționale îmbunătățite și cerințe de îngrijire redusă, care pot fi menținute perioade semnificative de timp. Îngrijirea organizată, pe toate liniile, solicită

doar puțin personal suplimentar în comparație cu ocrotirea standard a sănătății și previne toate complicațiile minimalizând mai eficient invaliditățile. În consecință, pacienții și familiile lor necesită acasă, mai puține ore de îngijire a sănătății și mai puțin echipament. Chiar modificările casnice, deși costisitoare, reprezintă doar aproximativ 1/3 din costul instituționalizării pe durata vieții. În cele din urmă, îngrijirea comprehensivă, bună, trebuie să ajute bolnavii să-și mențină mai bine ocupația și suportul familial.

Păstrarea și dezvoltarea resurselor este o problemă care trebuie să preocupe tot timpul echipa de tratament. Deoarece SM este o boală pe durata întregii vieți, cu mare impact financiar, membrii echipei trebuie să gândească atent la costul și beneficiile așteptate de la recomandările lor. Acest fapt este real mai ales dacă boala intră într-o fază de invaliditate progresivă, când pacienții și familiile se pot simți presați să caute vindecare sau ameliorare cu orice preț.

Recuperarea devine atunci una dintre multele resurse pe care pacientul trebuie să învețe să le folosească.

În țările avansate, mijloacele auxiliare sunt puse la dispoziția bolnavului de către Asigurările Sociale. Merită a se trece în revistă felul cum rezolvă Asigurările Sociale aceste probleme, pentru bolnavii cu SM din Elveția. Este un exemplu de unde ar trebui să se inspire și cei care elaborează legea asigurărilor sociale în România.

Lista mijloacelor auxiliare puse la dispoztia bolnavilor handicapați de către Asigurările Sociale Federale Elvețiene este completată periodic. Toți handicapații au dreptul la un fotoliu rulant și în anumite condiții la un fotoliu electric. Asigurările Sociale își asumă cheltuielile de întreținere a mijloacelor auxiliare (nevalabil pentru mașini). În ceea ce privește fotoliile rulante, este vorba în esență de înlocuirea camerelor și a pneurilor.

Condițiile pentru concesiunea (primirea) unei mașini sau pentru asumarea cheltuielilor de amortizare sunt: bolnavul asigurat trebuie să exercite o activitate lucrativă care să-i permită să trăiască și să folosească vehiculul pentru a merge la lucru.

Un vehicul cu motor sau cheltuielile de amortizare sunt de acum preluate de asigurări, chiar dacă o terță persoană conduce bolnavul la lucru. Sunt finanțate adaptările necesare bolnavului, chiar și atunci când vehiculul nu este folosit pentru a exercita o activitate lucrativă.

Anumite activități, ca muncile menajere, sunt acum tratate ca activități lucrative. Aceasta înseamnă că un asigurat handicapat responsabil cu menajul are aceleași drepturi ca un salariat, mijloacele auxiliare vizînd să-i amelioreze prestările, aceasta independent de faptul că persoana este sau nu beneficiară a unei rente de asigurări.

Fotoliile cu șenile și rampele erau până în 1989 finanțate doar pentru a permite studii sau o activitate lucrativă. În prezent ele sunt finanțate pentru toți handicapații care nu-și pot părăsi domiciliul fără ajutor. Deasemenea, sunt finanțate pentru activitățile cotidiene (menaj), dispozitive de urcare a scărilor și dispozițivele de urcare a greutăților. Beneficiarii unei rente complete au de asemenea acest drept.

Transformările la domiciliu necesare a îmbunătăți mobilitatea bolnavilor (adaptări la căzi de baie, WC-uri, dușuri, uși și pereți despărțitori) sunt finanțate de către asigurări.

Lucrările se bazează pe ceea ce este necesar pentru o bună mobilitate și pentru a asigura o igienă corporală bună bolnavului.

Aptitudinile de autoîngrijire a bolnavilor de SM pot fi afectate, încât să consume cantități excesive de energie și timp. Folosind întreaga gamă de mijloace auxiliare, acest timp poate să scadă mult, făcându-se economie și de energie. Aceste aptitudini trebuie să fie bine evaluate prin vizite la domiciliu, bolnavii fiind puși într-o multitudine de situații atât la domiciliu cât și la deplasările necesare în activitățille existenței zilnice.

PREZENT ȘI VIITOR ÎN TRATAMENTUL SCLEROZEI MULTIPLE (SM)

A. Tratamentul de fond imunomodulator, de modificare a evoluției SM;
   1. Medicamente cu recomandare de nivel A
      a. Interferon beta -1a (Avonex)
      b. Interferon beta -1a (Rebif)
      c. Interferon beta -1b (Betaferon, Betaseron)
      d. Glutarimer acetat (Copaxone)
      e. Mitoxantrone (Novantrone)
   2. Medicamente cu recomandare de nivel B
      a. Azathioprina
      b. Methotrexat
      c. Imunoglbuline de uz intravenos
   3. Medicamente cu recomandare de nivel C
      a. Ciclofosfamida
      b. Cladribine
      c. Coclosporina
B. Tratamentul puseelor în SM;
C. Tratamentul simptomatic în SM;
D. Terapia fizico-recuperatorie (Fiziochinetoterapia) în SM;
E. Terapia psiho-socială în SM;
F. Tratamente în SM, aflate în faza de experiment (studii clinice).

Scleroza multiplă (SM) este cea mai invalidantă boală neurologică a adultului tânăr, la care se adaugă problemele legate de calitatea vieții, dificultatea de integrare în societate, riscul de șomaj, probleme afective și familiale, fiind evidentă necesitatea de cunoștere a etiologiei și a cercetărilor pentru identificarea soluțiilor terapeutice optime pentru acești pacienți.

Cercetările americane în domeniul SM din perioada așa numitei „decade a creierului“ (1990–2000) au adus rezultate deosebite privind tramanentul SM. Aceste rezultate oferă premizele pentru obținerea unor argumente pentru continuarea cercetărilor, mai ales în ceea ce privește terapia imunologică în SM.

Decizia de tratament a bolnavului cu SM trebuie să ia în considerare un algoritm complex, cu parcurgerea următoarelor etape: stabilirea diagnosticului de SM, evaluarea formei clinice și evolutive, evaluarea severității afectării pe scale clinice pentru aprecierea evoluției și terapiei, identificarea simptomelor ce pot fi tratate separate, supravegherea evoluției, identificarea certă a puseelor bolii, stabilirea schemei terapeutice, identificarea și tratarea eventualelor efecte adverse medicamentoase și urmărirea eficacității și toleranței tratamentului.

Tratamentul cuprinde următoarele etape:

A. Tratamentul de fond imunomodulator, de modificare a evoluției bolii;
B. Tratamentul puseelor bolii;
C. Tratamentul simptomatic;
D. Terapia fizică recuperatorie;
E. Terapia psiho-socială;
F. Tratamente aflate în faza de experiment.

A. Ultimii ani au adus progrese însemnate în tratamentul bolnavilor cu SM. Unul dintre aceste progrese este grupul de medicamente imunomodulatoare și imunosupresoare. Medicamentele imunomodulatoare și imunosupresoare utilizate în tratamentul SM pot fi clasificate astfel:

A. Medicamente cu recomandare de nivel A. Aici intră:

a. Interferon beta-1a (Avonex)
b. Interferon beta-1a (Rebif)
c. Interferon beta-1b (Betaferon și Betaseron)
d. Glatiramer acetat (Copaxone)
e. Mitoxantrone (Novantrone)

2. Medicamente cu recomandare de nivel B. Aici intră:
   a. Azathioprina
   b. Methotrexat
   c. Imunoglobuline de uz intravenos
3. Medicamente cu recomandare de nivel C. Aici intră:
   a. Ciclofosfamida
   b. Cladribine
   c. Ciclosporina

1. Medicamente cu recomandare de nivel A.

După publicarea în 1993 a studiului Nord-American asupra interferonului beta-1b (IFN-1b), câteva studii majore privind terapiile care modifică boala IFN B -1b, IFNB-1a și Copolymer 1 (Cop 1) au arătat unele beneficii pentru forma recurent-remisivă a SM (SMRR), în timp ce doar unul pentru forma secundar-progresivă (SMSP).

Nevoia pentru un consens internațional asupra folosirii agenților modificatori ai bolii în SM, a fost ridicată în timpul unor conversații informale printre specialiștii internaționali în SM. Un comitet de conducere a fost invitat de către producători să pregătească o schiță inițială.

A fost făcută o cercetare în literatura de specialitate pentru a identifica articolele despre probe terapeutice cu agenți modificatori în SM. Ca și completare, comitetul a decis ca rezultatele din studiile controlate ar trebui luate în considerare. Un număr de 70 de specialiști în SM din toată lumea, identificați de un comitet de conducere, au fost invitați la un atelier de lucru pentru a discuta schița inițială a documentului și să-și spună punctele de vedere.

Realizând faptul că era imposibil să fie invitați toți specialiștii din toată lumea, acest grup inițial a fost ales să fie reprezentativ pentru țările lor, în funcție de numărul de pacienți cu SM din aceste țări. Celor 39 de specialiști în SM din 25 de țări, care au răspuns invitației de a participa la atelierul de lucru li s-au trimis copii după schița textului, înaintea întâlnirii. Pe baza sugestiilor lor au fost făcute schimbări ale documentului înaintea întâlnirii acestor specialiști și a comitetului de conducere, la atelierul de lucru, care a avut loc la Paris în iunie 2000. La acest atelier de lucru, cei care au comentat sau au avut respingeri parțiale sau completări asupra punctelor din schiță, au fost invitați să-și prezinte punctele de vedere. Ca și rezultat al discuției, care a urmat, conținutul declarației a fost modificat și participanții au votat declarația. Discuții ulterioare și voturile au continuat până grupul a ajuns la un consens. Fiecare dintre recomandările făcute au fost acceptate complet sau cu mici rezerve de către 95% din cei prezenți. Grupul din Paris a considerat că este important ca recomandările să aibă părerea unor experți, care să asigure că toate punctele relevante au fost acoperite și rezolvate. Noua schiță a declarației a fost deci trimisă celor 31 de specialiști care au fost ivitați la Paris la atelierul de lucru, dar nu au putut participa direct și altor 53 de lideri internaționali în SM, pentru comentarii ulterioare. A fost totuși decis ca acest consens stabilit la Paris să nu fie schimbat în favoarea comentariilor, decât dacă au adus puncte noi, care să sublinieze ce nu a fost rezolvat în discuțiile anterioare. S-a hotărât că pacineții propuși pentru începerea terapiei trebuie:

1. Să aibă un diagnostic cu SM potrivit criteriilor McDonald;
2. Să aiba un curs al bolii, care să includă atacuri clinice (excluzând SM primar progresivă, pentru care nici o terapie nu s-a dovedit a fi eficientă);
3. Să aibă boala continuu activă, indicată de istoricul clinic sau examinări RMN;
4. Pacienții trebuie să fie de acord cu examinări regulate din partea unui medic;
5. Trebuie să fie făcută clară educarea (informarea) pacientului înaintea prescripției și pacientul (sau în anumite cazuri îngrijtorul) să înțeleagă potențialele beneficii și riscuri ale tratamentului;
6. Medicul care face prescripția (ideal este ca acesta să fie neurolog) trebuie să aranjeze susținerea continuă în timpul tratamentului;
7. Revizuirea periodică a pacienților trebuie să cuprindă:
    a) monitorizarea eficienței tratamentului și evaluarea continuării sau schimbării terapiei;
    b) să asigure tot timpul acordul bolnavului;
    c) să monitorizeze efectele secundare la orice terapie recomandată;
8. Este cunoscut faptul că indicațiile și condițiile subliniate mai sus pot merge dincolo de sfera obișnuită a practicii neurologice. Este recomandat, de aceea, ca deciziile despre agenții modificatori (care pacienți să primească tratamentul, care agenți ar trebui folosiți sau la care pacienți tratamentul ar trebui schimbat sau întrerupt) să fie luate de neurologi, care sunt experimentați în managementul pacienților cu SM;
9. Este știut că un subgrup de pacienți pot avea o istorie lungă de inactivitate clinică sau RMN. În timp ce acești pacienți nu sunt tratați, SM este impredictibilă, și ei trebuie urmăriți la intervale regulate pentru a detecta orice evidentă activitate a bolii;
10. Medicii trebuie să avertizeze pacienții asupra efectului agenților modificatori ai bolii, asupra fertilității și despre siguranța lor în timpul gravidității sau alăptării, care nu a fost încă stabilită.

Recomandările asupra tratamentului sunt următoarele:

1. Tratamentul trebuie luat în considerare la începutul bolii la toți pacienții care se încadrează în criteriile de tratament.
2. Toți agenții modificatori ai SM pentru care există evidențe convingătoare din probe preclinice: IFN B-1a (Avonex și Rebif), IFN B-1b (Betaferon și Betaseron), și glatiramer acetate (Copaxone) ar trebui să fie disponibili medicilor, astfel încât ei să poată determina agentul potrivit pentru a fi folosit individual.

3. Există o evidență a efectului de răspuns la doză cu anumiți agenți dintre aceștia. Pentru a asigura categoria de opțiuni de tratamente, întreaga categorie de doze a fiecărei terapii ar trebui să fie disponibile medicilor.
4. Terapia ar trebui să fie continuă și doar dacă este clară lipsa beneficiului clinic, sunt intolerabile efectele secundare, apar date noi care descoperă alte motive pentru întrerupere, sau o terapie mai eficientă este disponibilă, atunci tratamentul poate fi întrerupt.
5. Este rezonabil a se recomanda folosirea altor agenți modificatori de boală, care s-au arătat eficienți la pacienții care nu pot să folosească medicamente modificatoare de boală aprobate, datorită efectelor secundare intolerabile sau dacă se arată lipsa unui răspuns clinic la tratamentul cu aceste medicamente modificatoare de boală aprobate.
6. Odată cu descoperirea de noi tratamente cu alți agenți terapeutici care vor deveni disponibili, reviziile periodice și modificările acestei declarații consensuale de la Paris, vor fi nevoite să răspundă la asemenea schimbări.

Mai mulți factori ar putea indica inițierea tratamentului la pacienții individualizați, cum ar fi creșterea frecvenței puseelor, severitatea puseelor și numărul de leziuni pe RMN. Numărul puseelor este motivația principală pentru inițierea terapiei la pacienții cu SM (POLMAN C., POZZILLI C., 2001). De-a lungul Europei numărul obișnuit de pusee pe care pacientul le-a avut înainte de inițierea terapiei cu agenți modificatori ai bolii, a fost de patru. Cele mai notabile diferențe între țări sunt între țările mediteraneene (Spania, Grecia, Italia), unde medicii au tendința de a începe tratamentul cu agenți modificatori ai bolii, după câteva pusee, și țările din nordul Europei unde pacientul începe tratamentul atunci când începe să se deterioreze. De aceea, mai mulți pacienți cu SM SP sunt tratați în aceste din urmă țări. În Anglia și Olanda solicitarea pacienților pentru tratament este semnificativ mai mare decât în alte țări europene, arătând importanța în alegerea tratamentului de către pacient. În prezent în Europa, aproximativ 65% din pacienții cu SM RR și 50% din pacienții cu SM SP sunt pe terapie cu agenți modificatori ai bolii (Avonex, Rebif, Betaferon sau Copaxone). Recomandarea terapiei cu agenți modificatori ai bolii pentru SM RR, cea mai ridicată este în Italia, Germania și Franța.

Să discutăm în parte fiecare medicament cu recomandare la nivel A.

a. ***Avonex*** – este *interferonul beta-1a,* produs prin tehnici de inginerie genetică, în care gena pentru interferon beta-1a a fost indusă în ADN-ul celulelor ovariene de hamster, rezultatul fiind un interferon identic ca structură cu cel natural uman și complet glicozilat. Avonex se prezintă sub

formă de flacoane de pulbere ce conțin 30 mcg (6MIU) interferon beta-1a și care se administrează intramuscular o dată pe săptămână. Cel mai mare studiu european multicentric cu Avonex este cel efectuat de CLANET M. și colab. (2002). Pacienții au avut SM clinic definită de cel puțin un an, forma clinică recurent remisivă cu scala EDSS la intrare în studiu între 2 și 5,5, având cel puțin 2 pusee în ultimii 3 ani anterior intrării în studiu. Rezultatele studiului au fost grupate astfel:

- eficacitatea tratamentului cu Avonex 30 mcg i.m. o dată pe săptămână s-a menținut constat pe parcursul a 4 ani de terapie;
- nu au fost diferențe semnificative statistic între dozele de 30 mcg și 60 mcg, privind eficacitatea;
- după 4 ani de tratament, procentajul cumulării de pacienți la care dizabilitatea nu a progresat (obiectivul primar) a fost de 52% la grupul Avonex 30 mcg i.m. o dată pe săptămână și 57% la grupul cu Avonex 60 mcg i.m. o dată pe săptămână;
- după 4 ani de tratament, rata medie a puseelor a scăzut de la 1,3/an anterior tratamentului la 0,74/an (doza 30 mcg) și 0,75/an (doza de 60 mcg);
- procentajul de pacienți fără pusee a fost de 18% la 30 mcg și 19% la 60 mcg;
- procentajul de pacienți care au întrerupt studiul din cauza efectelor adverse a fost de 4% la doza de 30 mcg și 6% la doza de 60 mcg;
- procentajul de pacienți care au dezvoltat anticorpi neutralizanți cu titru peste 20, a fost de 2,3% pentru doza de 30 mcg si 5,8% pentru doza de 60 mcg.

În concluzie, Avonex a redus semnificativ rata de progresie în SM RR, rata puseelor clinice și RMN și de asemenea atrofia cerebrală cu 55%.

b. *Rebif* – a fost testat pentru utilizarea în tratamentul SM RR într-un trial multicentric, dublu orb cu control placebo (PRISMS) cu scor EDSS mai mic de 5 și 2 sau mai multe pusee în ultimii 2 ani. Bolnavii au fost tratați 2 ani, fie cu placebo, fie cu Rebif, în două variante de doză (22 mcg = 6 MIU sau 44 mcg = 12 MIU), administrat subcutanat de trei ori pe săptămână. Comparat cu placebo, tratamentul cu Rebif 36 MIU pe săptămână a redus rata puseelor cu 32% și de asemenea s-a redus numărul leziunilor RMN evolutive cu 78%. Studiile clinice au demonstrat eficiența sa clinică pentru SM RR cu scor EDSS mai mic de 5. Doza de administrare este de 44 mcg subcutanat de 3 ori pe săptămână. BĂJENARU O. (2004) recomandă ca începerea tratamentului să se facă în prima lună cu 22 mcg subcutanat de 3 ori pe săptămână, pentru a minimaliza efectele secundare inerente inițial.

Rezultatele studiului de mai sus a fost asemănător cu studiul cu Avonex, diferențe semnificative fiind doar în privința anticorpilor neutralizanți, în titru mult mai mic în cazul Avonex.

c. *Interferonul beta-1b* - care se comercializează sub formă de preparate tipizate ca Betaferon și Betaseron, a fost prima moleculă de interferon beta sintetizată prin inginerie genetică. Forma de prezentare este ca pulbere liofilizată, doza uzuală fiind de 250 mcg (8MIU) subcutanat, la fiecare două zile. Betaferonul a fost utilizat în SM forma RR la bolnavii cu scor EDSS mai mic sau egal cu 5,5, care aveau cel puțin două puseе în ultimii 2 ani. Bolnavii au primit fie placebo, fie o doză mai mică (1,6 MIU), fie o doză mai mare (8 MIU) de interferon beta 1b subcutanat, comparativ cu placebo. Comparativ cu placebo, bolnavii care au primit doza de 8 MIU interferon beta -1b, după 2 ani au avut o reducere a ratei puseelor cu 34%, media numărului de leziuni RMN mai mică cu 83%, iar volumul noilor leziuni RMN a fost redus cu 17,3%. Reducerea progresului handicapurilor nu a fost influențată statistic semnificativ după administrare de 2 ani, doar după 3 ani de tratament s-a observat o reducere a ratei progresiei dizabilității.

În concluzie, studiile clinice au demonstrat eficiența sa clinică pentru SMRR cu scor EDSS mai mic de 5,5 și pentru SMSP cu scor EDSS mai mic de 6,5. S-a evidențiat faptul că Betaferonul a redus semnificativ rata puseelor clinice acute și a acumulării de leziuni evidențiate RMN, dar efectul asupra limitării progresiei invalidității a fost mai puțin evidențiat și aceasta după cel puțin 3 ani de tratament.

În ultimul timp s-a studiat corelația doză-efect în tratamentul cu interferon beta a SMRR. Mecanismele moleculare de acțiune a interferonului Beta la nivel celular, studiile farmacodinamice și clinice a interferonului Beta-1a (Avonex și Rebif) și interferon Beta-1b (Betaferon și Betaseron) evidențiază o relație doză-efect a interferonului Beta în SM. Relația doză-efect nu este lineară, la doze mari sau administrări frecvente apare un fenomen de plafonare a efectului biologic. Studiile clinice seriale efectuate cu fiecare din interferonii Beta aflați în uz, au stabilit dozele optime pentru fiecare din produse, doze peste care nu s-a mai obținut o creștere a eficacității clinice, ci una a efectelor adverse și a creșterii de anticorpi neutralizanți.

Un impediment în tratamentul SM cu Interferon beta este apariția anticorpilor neutralizanți. Apariția anticorpilor neutralizanți pare să depindă de structura antigenică și gradul de „non self" al fiecărei molecule de interferon și excipienții utilizați (o schimbare a excipienților la preparatul Avonex a adus scăderea dozei de anticorpi de la 22% la 5%), gradul de glicozilare a moleculei de interferon, care „maschează" componenta proteică antigenică (formele glicolizate sunt mult mai puțin antigenice), frecvența administrării

și doza administrată are deasemenea legătură cu titrul anticorpilor neutralizanți. Prezența anticoprilor neutralizanți este una din cauzele scăderii biodisponibilității interferonului Beta. Acești anticorpi pot apărea începând cu primul trimestru de tratament, având ca efecte negative abolirea biodisponibilității interferonilor Beta și scăderea eficienței terapeutice, până la un nivel asemănător cu pacienții netratați. Titrul de la care este evidentă activitatea defavorabilă clinic și RMN a anticorpilor este în general 20 UN/ml.

Datorită structurii imunogenice, modului de administrare și producție diferit, cele trei forme comerciale de interferon Beta au generat o incidență diferită a apariției anticorpilor neutralizanți (Avonex 2–6%, Rebif 14–25%, Betaferon 25–38%). Anticorpii neutralizanți acționează încrucișat cu diversele produse de interferon Beta, indiferent de produsul care i-a generat, după apariția acestora schimbarea unei forme comerciale cu alta fiind ineficientă.

Se pune problema duratei de tratament cu interferon Beta în SM RR. Studiile PRISMS 4 și European Dose-Comparison au pus în evidență faptul că eficacitatea medicației cu interferon Beta se menține pe termen lung (chiar după 4 ani). Hotărârea de continuare a terapiei se face pe baza analizei individuale a fiecărui bolnav, analizând raportul eficiență-siguranță, neexistând încă reguli științifice recunoscute. Studiul european privind interferonul Beta-1B pentru Betaferon și studiul IMPACT pentru Avonex au demonstrat unele efecte pozitive și pentru forma secundar progresivă a SM. Astfel, trecerea de la forma remitent-recurentă la cea progresivă nu ar fi un criteriu de oprire a tratamentului, mai ales dacă forma progresiv secundară este însoțită de pusee.

Frecvența de peste 4 pusee semnificative pe an (în timpul tratamentului), pusee ce au modificat negativ scorul de invaliditate, începând cu al doilea an de tratament ar fi un semn de ineficiență a interferonului beta. Se știe că o proporție de 12–16% din bolnavi au la început o rezistență la tratamentul cu interferon Beta. Depistarea acestora înaintea începerii tratamentului ar fi ideală, pentru că aceștia vor genera un eșec terapeutic. Există metode de depistare a acestor bolnavi, dar nu sunt încă larg acceptate și sunt foarte scumpe. Criteriul de întrerupere al tratamentului este și apariția anticorpilor neutralizanți în doza de 20UN/ml.

Deasemenea, se consideră că progresia handicapului cu minimum un punct la 6 luni, pe scala EDSS sau în cazul scorului MFSC, scăderea cu peste 20% în performanța activității mâinilor sau creșterea cu mai mult de 30 secunde a timpului de deplasare la parcurgerea a 7,5 m, ar fi condiții suficiente pentru a afirma ineficiența terapiei după cel puțin 1 an de tratament și bineînțeles posibilitatea întreruperii acestuia. Desigur, prezența unor reacții

adverse severe, intolerabile sau care nu pot fi influențate printr-un tratament adjuvant, constituie un criteriu de întrerupere a terapiei. Frecvența efectelor adverse se citează a fi între 2–6%. Cel mai frecvent efect advers este citat ca fiind starea pseudogripală, ce a apărut la 30–60% din bolnavi. Se caracterizează prin curbatură, mialgii, cefalee, febră, simptome care au diminuat de-a lungul tratamentului. A doua categorie de reacții adverse au fost reacțiile locale la locul injectării, care sunt mai frecvente la administrarea subcutanată și la doze mari, față de administrarea i.m. Se mai citează ca reacții adverse, dureri precordiale și abdominale, astenie, anemie, limfopenie, neutropenie, trombocitopenie, tahicardie, aritmie, dispnee și insomnie. Au mai fost întâlnite, rar, creșterea transaminazelor, alopecie, tulburări menstruale și foarte rar, adenopatie generalizată, convulsii și chiar șoc anafilactic.

În timpul tratamentului a mai fost descrisă o aparentă accentuare a unor simptome preexistente: spasticitatea s-a accentuat, a scăzut acuitatea vizuală sau au apărut parestezii accentuate. Necroza cutanată a apărut destul de rar, fiind mai frecventă la administrarea subcutanată față de administrarea i.m. Se citează și prezența la administrare de interferon Beta-1b, a două cazuri de sindrom de diseminare intravasculară, care au decedat.

O situație mai deosebită întâlnită la bolnavii tratați cu interferon Beta este apariția depresiei sau chiar suicidul. Se pune problema dacă depresia este un efect advers al tratamentului sau este considerat ca fiind produsă de boală, prin mecanisme lezionale, dar și reactivă la situația sau perspectiva de invalidare. Cercetătorii înclină spre a doua cauză și recomandă recunoașterea și tratamentul precoce al depresiei la bolnavii cu SM, la nevoie întreruperea tratamentului cu interferon.

De subliniat, că terapia cu interferon beta presupune monitorizarea unor parametri biologici. Astfel, în terapia cu Avonex și Rebif se recomandă executarea din 6 în 6 luni a hemogramei complete și testelor hepatice, iar în terapia cu Betaferon, hemograma completă, testele hepatice și dozarea hormonilor tiroidieni din 3 în 3 luni.

Contraindicațiile în terapia cu interferon Beta sunt: sarcina, lactația, creșterea de 3 ori a nivelului transaminazelor, hepatita cronică, ciroza hepatică, diferite reacții alergice la interferon sau albumina umană, insuficiența renală și cronică, psihozele depresive în antecedente, epilepsia, angina pectorală, anemia care nu poate fi corelată, gamapatiile monoclonale.

Bolnavul trebuie informat despre posibilitatea apariției unor reacții adverse și modul de a le combate. Astfel, sindromul pseudogripal se combate prin administrarea de paracetamol, un comprimat cu două ore înaintea injecției cu interferon Beta, un comprimat la ora injectării, un comprimat la

două ore după injectare și un comprimat a doua zi dimineața. Dacă reacția gripală este însoțită de slăbiciune marcată, febră și mialgii, utilă este administrarea de pentoxifilin 400 de 2–3 ori pe zi, timp de 3–6 luni. În loc de paracetamol se pot administra ibuprofen, naproxen sau chiar metilprednisolon 16 mg sau prednison 20 mg, în cazuri severe putându-se administra 3 săptămâni.

Accentuarea spasticității în timpul tratamentului se poate combate prin administrarea baclofenului.

Depresia necesită tratament cu antidepresive, prescrise și sub observația unui psihiatru. Insomnia necesită administrarea matinală a interferonului și în unele cazuri, administrarea de hipnotice (Stilnox 1tb. seara). Tulburările de ciclu menstrual se pot combate prin administrarea de anticoncepționale orale.

În privința analizelor de laborator, limitele tolerate sub tratament cu interferon Beta sunt: hemoglobina peste 9,4g/dl, leucocite peste 3.000/mm^3, granulocite peste 1.500/mm^3, limfocite peste 1.000/mm^3, trombocite peste 75.000, bilirubina sub 2,5 ori valoarea inițială și fosfotaza alcalină sub 5 ori valoarea inițială.

Se poate afirma că medicația cu interferon Beta este în general bine tolerată, dar există posibilitatea unor rare efecte adverse, care trebuie bine cunoscute de medic și bolnav, fiind posibilă evitarea sau tratarea lor, cu micșorarea discomfortului fizic sau psihic al bolnavului, ce ar putea duce la abandonarea nejustificată a terapiei.

Am descris până acum efectul terapeutic al interferonului Beta asupra formei recurent-remitentă a SM, forma sub care debutează majoritatea bolnavilor. Dintre aceștia, 15% pot avea o evoluție benignă fără acumularea unei dizabilități severe în timp. Dar 20% dintre bolnavii cu SM au debut lent, evoluția în continuare fiind lentă, cu o continuă agravare a stării clinice, definind forma clinică primar progresivă.

Mai devreme sau mai târziu și restul bolnavilor cu SM RR evoluează spre estomparea puseelor și tendința de evoluție continuă spre agravarea handicapurilor, definind forma clinică secundar progresivă. EBERS (2001) afirmă că după 25 de ani de evoluție a bolii, majoritatea bolnavilor evoluează sub formă secundar progresivă a SM. În ultimul timp sunt destul de frecvente studiile asupra efectului interferonului Beta asupra formei secundar progresivă a SM. Concluzionând rezultatele acestor studii, putem spune că terapia cu Interferon Beta are beneficii modeste în formă secundar progresivă a SM. Unele studii semnalează că bolnavii care, pe fondul progresiei continue a handicapului neurologic, mai schițează pusee (forma progresivă cu pusee), par să răspundă mai bine la terapia cu interferon Beta, dar mai ales la terapia cu imunosupresoare.

Analiza studiilor desfășurate asupra influenței terapiei cu interferon Beta în SM au fost sintetizate în 2002 de către Academia Americană de Neurologie. Concluziile sunt că în general, interferonii Beta au eficacitate în SM RR în prevenirea dizabilității, reducerea ratei de pusee și modificărilor RMN. Din acest punct de vedere, diferențele între diferitele tipuri de interferoni sunt minime. Diferențele apar cu privire la căile și modul de administrare, al efectului asupra formei secundar progresive a SM și cu privire la rata de generare de anticorpi și prevenirea degradării cognitive.

BĂJENARU O. și colab. (2004) sintetizează indicațiile și efectele interferonului Beta astfel: are indicații în forma SM RR la pacienții cu recidive clinice, forma SM SP, la pacienții cu recidive clinice (în forma fără recidive eficacitatea interferonului Beta este incertă) și în sindroamele clinice izolate cu mare risc de a se dezvolta în SM (indicație înregistrată în prezent doar pentru Avonex, dar și celelalte forme de interferon beta au în derulare studii clinice avansate pentru această indicație).

Efectele interferonului beta sunt: scade frecvența puseelor (măsurate clinic sau prin RMN, scade severitatea bolii, apreciată ca încărcare de leziuni în secvența T2 a examenului RMN) și încetinește rata de progresie a invalidității. Eficacitatea ar putea fi mai mare la pacienții cu boala la debut sau la cei cu pusee frecvente.

d. În grupul medicamentelor imunomodulatoare de nivel A intră și ***Glatiramer acetatul*** (preparatul **Copaxone**). La început a fost cunoscut sub denumirea de copolymer 1 și este sarea acetică a unei mixturi de polypeptide sintetice, conținând patru aminoacizi. Aprobat de FDA – Administrația pentru Alimentație și Medicamente în 1996, a fost introdus pentru reducerea puseelor la pacienții cu SM RR. Reprezintă o alternativă la terapia cu interferon Beta și poate fi foarte util pacienților care devin rezistenți la terapia cu interferon Beta.

Are un profil mult mai favorabil în ceea ce privește efectele adverse, comparative cu alți agenți disponibili cu care se tratează SM și nu este asociat cu riscul apariției depresiei, tulburărilor menstruale sau cu schimbări ai parametrilor hematologici sau biochimici. Eficiența clinică, siguranța și tolerabilitatea injectării subcutanate zilnice a 20 mgr glatiramer acetat a fost documentată prin mai multe studii controlate cu placebo (BORNSTEIN M.B. și colab., 1987; JOHNSON K. P. și colab., 1998).

Beneficiul clinic susținut al Copaxonului a fost deasemenea raportat la pacienții cu SMRR, observați pe o perioadă de 6 ani. (JOHNSON K.P. și colab., 2000). Câteva studii RMN au arătat efectul pozitiv al Copaxonului în leziunile T2 reliefate cu gadolinium (MANCARDI G.L. și colab., 1998; GE Y, GROSSMAN R. I. și colab., 2000). Un studiu dublu orb aleator

placebo-controlat, multicentru europeano-canadian, cu o durată de 9 luni, a demonstrat că este o reducere semnificativă a leziunilor reliefate în tratamentul cu Copaxone, comparativ cu administrarea de placebo. Copaxone reduce semnificativ activitatea bolii măsurabilă prin RMN și povara acesteia. Toate efectele cresc o dată cu timpul (COMI G., FILIPPI M. și colab., 2001).

POPESCU C.D. (2004) arată că preparatul Copaxone are un efect favorabil semnificativ, comparativ cu placebo, asupra evoluției atrofiei cerebrale. Aceste efecte se explică prin dubla acțiune a Copaxone: antiinflamatoare și neuroprotectoare – mecanism unic. Efectele Copaxone asupra leziunilor RMN sunt: reducerea volumului leziunilor în T2 comparativ cu placebo, reducerea numărului de leziuni care evoluează spre „găuri negre", reducerea atrofiei cerebrale. Efectele RMN sunt stabile în timp (studii pe 18 luni). Cele mai numeroase studii a Copaxone au fost făcute pe bolnavii cu SM RR. Acesta se administrează prin injecții subcutanate zilnic, în prezent studiindu-se efectul lui prin administrare subcutanată la 2 zile sau forme de administrare orală. Copaxone are și unele reacții adverse, cele mai frecvente fiind la locul injectării, unde pot apare: eritem, durere, inflamație, prurit și edem local, dar niciodată nu a dat necroză cutanată. Alte efecte adverse au fost: vasodilatație generalizată cu roșeață, dispnee, cefalee, astenie, infecții urinare, dureri precordiale, parestezii, greață, anxietate, febra, rahialgii și reacții alergice. Cele mai multe din aceste reacții alergice se rezolvă spontan.

S-a studiat deasemenea apariția anticorpilor împotriva Copaxone și s-a constatat că aceștia, deși apar din prima lună de tratament, ating un nivel maxim la 4 luni după începerea tratamentului, nu sunt de tip neutralizant, nu au influențat nici după 6 ani eficacitatea tratamentului, pacienții care nu au mai avut pusee având titruri înalte de anticorpi. Anticorpii nu au acțiune încrucișată cu proteină bazică mielinică și nici cu interferoni. Tratamentul cu Copaxone este de 4–5 ani, se indică la cazurile de SM RR monosimptomatică, este bine tolerat, nefiind limitat de asocierea altor afecțiuni la bolnavii cu SM și nu necesită monitorizare periodică a unor parametrii paraclinici. Se poate spune că efectele favorabile a tratamentului SM RR monosimptomatică cu Copaxone, în ceea ce privește reducerea puseelor acute, toleranța bună și absența anticorpilor neutralizanți, face din acest tratament o alternativă bună la tratamentul cu interferon beta la bolnavii cu boli asociate, care contraindică interferonul beta și la cei la care apar anticorpii neutralizanți la interferonul beta.

După BĂJENARU O. (2004) studiile efectuate până în prezent cu Copaxone au demonstrat eficiența clinică pentru SM RR cu scor EDSS de

0–5,0 și nu există dovezi certe asupra eficacității sale în formele progresive de SM. Are ca efecte: scăderea frecvenței puseelor (numărate clinic prin RMN); scăderea severității bolii (apreciată cu „încărcare" de leziuni în secvența T2 a examenului RMN); încetarea ratei de progresie a invalidității. Spre deosebire de interferonul Beta, Copaxone poate fi folosit la pacienții cu depresie, deoarece nu induce, de regulă, o astfel de reacție secundară. Dacă însă în cursul tratamentului (precoce sau tardiv), apar reacții urticariene extinse se recomandă oprirea Copaxone și înlocuire cu un alt imunomodulator (inclusiv o formă de interferon Beta).

După cum am mai arătat, studiile lui LUCCHINETTI C.F. (2000) sugerează că în etiopatogenia SM există 4 imunopatologii distincte. Acestea vor avea implicații terapeutice diferite (tratamente modificatoare de boală: DMT). După COYLE K.P. (2004), toate aceste DMT sunt costisitoare și înainte de a le folosi trebuie studiate câteva idei controversate: Ar trebui DMT recomandat tuturor pacienților cu SM?; Cât de timpuriu ar trebui început DMT?; Cum se selectează care DMT să fie folosit?; Cum se determină răspunsul slab sau eșecul tratamentului?; Cum se procedează în caz de răspuns slab sau eșec în tratament?; Care tratamente de viitor promit rezultate positive?; Care este rolul steroizilor administrați la bolnavii cu SM?

Societatea Națională Americană de SM face recomandările pentru folosirea DMT în SM (MEDICAL ADVISORY BOARD OF NMSS, 2002). Astfel, aprobă folosirea imunomodulatoarelor pentru toate formele acutizate de SM și pentru considerarea tratamentului la pacienții selecționați, cu primul atac. Dacă nu există vreo contraindicație, terapia e potrivită la toți pacienții cu recidivă, cei progresivi secundari cu recidive, pacienților cu recidivă progresivă și la mulți pacienți cu primul atac. Singura excepție este SM benignă, care nu e nevoie să fie tratată. DMT este singurul bine tolerat. Contraindicațiile sunt sarcina, alăptatul, intoleranța la DMT, alergia la medicamente și boli asociate severe.

În ceea ce privește tratamentul SM primar progresivă, până în prezent nici un tratament cu DMT n-a dus la ameliorarea bolii. S-a încercat un studiu dublu orb cu Copaxone, dar nici pacienții cu placebo și nici cei care au primit Copaxone n-au răspuns în măsura prevăzută de studiile de istorie naturală a bolii.

Studiile de fază 2 cu interferon Beta în tratamentul SM primar progresivă s-au dovedit decepționante (MONTAIBAN X. și colab., 2002). Nu au fost raportate până în prezent rezultate din studiile cu mitoxantronă.

În 2 studii, CHAMPS și ETOMS, pacienții supuși la DMT aveau o mai mică probabilitate a unui al doilea atac, sau să se dezvolte leziuni RMN în creier în timpul perioadei de studiu, decât dacă ar fi primit tratament placebo.

Studiul ETOMS, care a folosit o doză foarte scăzută de interferon beta 1a, arată că 84% din pacienții tratați aveau, fie o acutizare clinică, fie noi leziuni RMN, așa cum aveau 94% din cei ce au primit placebo. ETOMS sugerează că e mai ușor să se trateze devreme, din moment ce doza de interferon Beta-1a folosită în acea probă nu a putut trata SM recidivant stabilă, în proba cu interferon o dată pe săptămână (OWIMS 1999). În rezumat imunomodulatoarele DMT ar trebui începute îndată ce există un diagnostic sigur al unei forme acutizate de SM. Deasemenea tratamentul DMT poate fi aplicat pacienților la primul atac, care întrunesc criteriile care indică posibilitatea mare de SM. Nu este indicat a lăsa pacienților să-și aleagă singuri DMT.

Interferonul beta -la are eficiența mai mare când e administrat de câteva ori pe săptămână, față de o dată pe săptămână. Frecvența dozării poate fi mai importantă decât cantitatea dozei (CLANET M. și colab., 2002). Dintre toate DMT, Copaxone are cel mai bun profil de efecte secundare.

Pacienții pot fi din punct de vedere biologic superresponderi, parțial responderi sau chiar non-responderi la tratament. Răspunsul poate deasemenea să se schimbe în timp. În general, pacienții care merg bine cu DMT prezintă activitate clinică scăzută. Pacienții trebuie să primească medicamentul o perioadă limitată (în general 6 luni), înainte de a judeca răspunsul terapeutic. Cel mai valoros examen paraclinic pentru evaluarea răspunsului slab la tratament (eșec) este RMN-ul creierului. Deși valoarea unei singure scanări RMN a fost pusă sub semnul întrebării, un grup de neurologi și neuroradiologi au fost de accord să se facă RMN-ul la pacienții cu SM care erau sub tratament, dar numai la care era o preocupare în privința răspunsului la terapie (TRABOULSEE T., 2003). Rolul anticorpilor neutralizanți la interferon Beta și răspunsul la tratament este neclar. Nu există consens în privința valorii sau cadrului timp recomandat pentru a evalua anticorpii neutralizanți. Deși nivelele înalte probabil interferează cu eficacitatea medicamentului la majoritatea, acest lucru nu este categoric (MAB of NMSS – 2002).

Terapia de inducție se aplică în prezența deteriorării rapide, în ciuda terapiei imunomodulatoare rezonabile. La pacienți cu deteriorare rapidă, în ciuda tratamentului cu un DMT eficient, este mai bine să se întrerupă tratamentul și să se trateze câteva luni cu mitoxantrone sau ciclofosfamidă i.v. După o perioadă de timp (6 luni sau mai mult), îndată ce boala este stăpânită, imunomodulatorul poate fi reluat.

Datorită proprietăților complexe care privesc atât beneficiile terapeutice, cât și reacțiile secundare și limitele de utilizare ale medicamentelor imunomodulatoare descrise, experții în domeniu au stabilit o serie de principii care să ghideze folosirea lor, adoptate în forme specifice de

unele societăți naționale de SM, precum cele din SUA, Canada, Austria, Germania, Elveția, care sunt adaptate de către BĂJENARU O. și colab. (2004) la particularitățile României.

Aceste principii adaptate sunt:

1. Evaluarea diagnostică și stabilirea indicațiilor terapeutice trebuie făcută numai de către medici neurologi cu experiență în îngrijirea pacienților cu SM (de preferat în centre medicale specializate).

2. Inițierea terapiei cu un imunomodulator este recomandată cât mai curând după stabilirea diagnosticului de certitudine de SM, conform criteriilor MC Donald având evoluție cu recurențe și poate fi luată în discuție la pacienții selectionați după criterii suplimentare, la pacienții care au suferit un prim puseu care au risc crescut pentru a dezvolta SM;

3. Istoricul bolii, examenul clinic și RMN trebuie să demonstreze că boala este activă, recomandându-se ca formele benigne de SM să rămână sub observație și în situația în care, la un moment dat, boala ar deveni activă, să se introducă tratament imunomodulator (opinie împărtășită de majoritatea experților, fără să fie însă o interdicție terapeutică).

4. Accesul pacienților nu trebuie limitat de frecvența recăderilor, vârstă și nivel de dizabilitate (însă în limitele pentru care sunt înregistrate de către autoritățile naționale indicațiile și contraindicațiile fiecărui tip de medicament).

5. Pacientul trebuie să fie de accord cu supravegherea medicală pe termen lung.

6. Pacientului trebuie să i se explice în detaliu avantajele, dar și limitele și riscurile unui astfel de tratament.

7. Medicul curant trebuie să monitorizeze posibilele reacții adverse.

8. Toate preparatele medicamentoase demonstrate ca fiind modificatoare ale evoluției bolii trebuie sa fie accesibile, astfel încât decizia de a folosi unul sau altul dintre medicamente să se facă strict individualizat pe criterii medicale. Există unele studii clinice care au demonstrat că pentru unele dintre aceste medicamente există un efect doză-beneficiu statistic semnificativ, ceea ce însă nu exclude individualizarea tratamentului.

9. Tratamentul nu trebuie oprit atâta timp cât asiguratorul evaluează că poate acoperi cheltuielile legate de tratament.

10. Terapia trebuie continuată timp îndelungat, nedefinit, cu excepția următoarelor circumstanțe (oprirea tratamentului poate conduce la o revenire a activității bolii ca înainte de tratament):

a) Apare o lipsă clară a beneficiului terapeutic;
b) Apar efecte secundare intolerabile;
c) Date noi pun în evidență alte rațiuni de încetare a tratamentului;

d) Apar forme terapeutice mai bune.

11. Se recomandă ca toate formele terapeutice să fie incluse în programe terapeutice acoperite financiar de un sistem de asigurări de sănătate, astfel încât medicul și pacientul să determine împreună, pe o baza individuală, medicația cea mai adecvată.

12. Trecerea de la un medicament la altul este permisă și trebuie să fie posibilă, dacă există o rațiune medicală pentru a o face.

13. Cele mai multe condiții medicale concurente nu contraindică folosirea medicamentelor imunomodulatoare.

14. Nici una din formele de terapie amintite nu este aprobată pentru a fi folosită de către femei care doresc o sarcină, sunt însărcinate sau alaptează.

15. Terapia cu mitoxantronă poate fi luată în discuție la pacienți selectați riguros, care fac o formă de boală agresivă cu recăderi cu evoluție spre agravare sau la cei care nu răspund la interferoni sau Copaxone.

Criteriile de indicare a tratamentului imunomodulator de nivel A după Băjenaru O. și colab. (2004) sunt:

1. Certitudinea disgnosticului de SM;
2. Forma recurent –remisivă a SM sau forma secundar progresivă.

Contraindicațiile tratamentului cu imunomodulatoare de nivel A sunt:

1. Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;
2. Forma primar progresivă a SM;
3. Depresia;
4. Sarcina;
5. Afecțiuni hematologice grave;
6. Afecțiuni hepatice grave;
7. Neoplazii
8. Intoleranța la unul dintre aceste medicamente.

Eșecul terapeutic cu unul dintre imunomodulatoarele de nivel A este definit când sub tratament un pacient face 2 sau 3 recăderi în 6 luni sau cel puțin 4 recăderi într-un an, progresia continuă a bolii sau reacții adverse severe. În aceste condiții se iau în considerare întreruperea tratamentului imunomodulator, schimbarea medicamentului imunomodulator, asocierea cu medicamente de nivel B sau C, asocierea altor medicamente simptomatice, asocierea corticoterapiei de scurtă durată.

Calea de administrare nu influențează fundamental eficacitatea tratamentului, dar poate influența profilul reacțiilor adverse. Există rezultate din mai multe studii clinice recente care demosntrează existența unei relații doză-efect și mai ales o creștere a eficacității în relație cu frecvența dozelor, ceea ce favorizează administrarea unor doze mai mari și mai frecvente. Aceste considerații sunt însă orientative și nu exclud nici unul dintre cele 3

medicamente imunomodulatoare de nivel A. În cele din urmă, criteriul fundamental în conduita terapeutică este individualizarea tratamentului în cadrul indicațiilor admise și înregistrate la Agenția Națională a Medicamentului, în funcție de eficacitatea sa.

Apariția anticorpilor la interferon Beta este mai frecventă la folosirea interferonului tip 1b decât la tipul 1a, și la doze mai mari, dar semnificația lor clinică este incertă, deoarece studiile au demonstrat că, în timp, nivelul titrului seric de anticorpi are tendința să scadă, chiar pe măsură ce tratamentul continuă să se desfășoare neschimbat. Medicamentele care sunt mai eficiente clinic au și imunogenitate mai mare, neexistând o relație statistică între prezența anticorpilor și eficacitatea clinică. Evaluarea nivelului de anticorpi este justificată doar în cazuri individuale particulare, în care la un moment dat se constată o scădere reală a eficacității clinice a unei anumite forme de interferon Beta. În alte condiții, recomandarea actuală a experților în domeniu este că nu se justifică titrarea de rutină, sistematică, a anticorpilor la interferonul B, indiferent de tipul său.

Urmărirea evoluției tratamentului pacienților cu SM, aflați sub o formă de tratament imunomodulator cu cele 4 medicamente de nivel A, este recomandabil a se face prin : examen clinic o dată la 3 luni (sau ori de câte ori evoluația clinică o impune), evaluarea scorurilor de dizabilitate anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o cere), evidența anuală a numărului de recăderi clinice, examen RMN anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi, doar atunci când există argumente medicale care să justifice indicația).

e. Deși ***mitoxantrona*** (preparatul ***Novantrone***) este un imunosupresor, datorită acțiunii lui bune în SM și a folosirii lui pe scară largă, l-am introdus între medicamentele de nivel A alături de cele 4 imunomodulatoare. Este singurul imunosupresor înregistrat de către FDA în SUA și în alte țări din Europa, ca modificator al evoluției SM. Sunt cercetări care demonstrează, pe lângă acțiunea lui imunosupresoare și o acțiune imunomodulatoare.

Descoperit prima oară în 1987 de către Corporația Americană de Cianamide, Novantrone a fost aprobat pentru a fi folosit în SUA din 1987. Novantrone, în asociere cu alte medicamente aprobate, este indicat în terapia de început a adulților cu leucemie nonlimfocitară acută. De asemenea, Novantrone a fost aprobat pentru a fi folosit în asociere cu corticosteroizi în tratamentul durerii în cancerul avansat de prostată hormonorefractar. Este indicat și pentru reducerea invalidității neurologice și a frecvenței recăderilor clinice la pacienții cu SM progresiv secundară, recurent progresivă sau recurent remisivă. Novantrone nu este indicat în tratamentul pacienților cu SM progresiv primară. Cercetările in vitro confirmă activitatea Novantrone de medicament ce are atât proprietăți imunosupresoare cât și imuno-

modulatoare (DE CASTRO S. și colab., 1995; RIDGE S.C. și colab., 1985; NOSEWORTHY J. H. și colab., 1991 și 1993; EDAN G. și colab., 1997; MILLEFIORINI E și colab., 1997; GONSETTE R.E. și colab., 1990 și 1996; MAUCH E. și colab., 1992; HARTUNG H.P. și colab., 1999; KRAPF H. și colab., 1995; KAPPOS L. și colab., 1990; FILDER și colab., 1986; BELLOSILLO R și colab., 1998; LUBIN S. și colab., 1987; RUGGERO A. și colab., 1993; REEB T. și colab., 1987; RUGGERO A. și colab., 1993; REEB T. și colab., 1998; MESAROS T și colab., 1998).

Activitatea imunosupresoare se crede a fi dată de efectele antiproliferative asupra diferitelor componente celulare ale sistemului imun: celule B, celule T și macrofage. S-a demonstrat că Novantrone in vitro reduce numărul de celule B, inhibă funcția celulelor T, (CD4+) și oprește leucocitele mielin-specifice și macrofagele peritoneale să degradeze mielina la modelul animal al encefalomielitei alergice experimentale (EAE).

Ca agent imunomodulator, Novantrone afectează prezentarea antigenului, inhibă secreția de gama interferon, factor alfa de necroză tisulară și interleukina 2 și crește activitatea celulelor T supresoare ($CD8^+$).

În studiile de cercetare ce folosesc modelul animal EAE, Novantrone a demonstrat efecte de supresie sau întârziere a dezvoltării, atât a EAE acut, cât și a recăderilor și a ameliorat simptomele clinice ale EAE, furnizând dovezi putenice pentru rolul lui terapeutic în S.M. În aceste studii, Novantrone a fost administrat prin injecții intraperitoneale ca doză unică sau repetată în cantitate ce variază între 0,05–5 mg/kg pe zi.

Novantrone oferă și protecție împotriva EAE. La modelul de recădere a EAE, o singură doza de Novantrone administrată după atac, previne sau întârzie recurența evidențiată prin scăderea semnelor clinice și leziunilor active ale EAE. Mai mult, Novantrone interferează funcțiile macrofagelor care joacă un rol crucial în determinarea mielinei în EAE. Într-un studiu de extract de celule de șoarece cu EAE, Novantrone a blocat capacitatea leucocitelor mielin-specifice, a macrofagelor peritoneale de a degrada mielina.

Alături de dovezi preclinice care demonstrează activitatea potentă a Novantrone în bolile autoimune ale SNC, o serie de studii pilot au fost realizate în ultimii ani, în Europa și Canada. Rezultatele de succes a acestor investigații deschise au confirmat activitatea imunosupresoare a acestui agent în SM și au susținut introducerea Novantrone în studiile clinice suplimentare controlate.

Cinci studii pilot conduse în anii ’90 au evoluat 73 de pacienți cu SM manifestă clinic, majoritatea cu un profil de boală rapid progresivă. Doza pentru perfuzia intravenoasă de Novantrone a variat de la 8 la 14 mg/m^2, cu intervale între cure de la 3 săptămâni la 3 luni.

Rezultatele studiilor au demonstrat efectele benefice ale Novantrone. Agentul a fost în general bine tolerat și efectele adverse au fost cu atât mai puțin frecvente, cu cât intervalele între curele terapeutice au fost mai mari. Aceste succese ne-au făcut și pe noi să introducem în Clinica Neurologică Oradea tratamentul anumitor forme de SM cu Novantrone. Doza de Novantrone administrată bolnavilor noștri a fost de 12 mg/m^2. Administrarea a fost în perfuzie scurtă de 5–15 minute la fiecare 3 luni și nu a depășit doza totală de 140 mg/m^2.

Novatrone trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea agenților chimioterapiei citotoxice. Noi am apelat la medicii de la secția oncologie. Novantrone trebuie administrat lent, într-o perfuzie intravenoasă care curge liber, niciodată nu trebuie administrat subcutanat, intramuscular, intratecal sau intraarterial. Medicamentul trebuie diluat în cel puțin 50 ml soluție de clorură de sodiu 0,9%, fie în soluție de dextroză. Nu poate fi administrat în aceeași perfuzie cu alte medicamente. Novantrone este benefic pentru anumite tipuri de bolnavi cu SM și are efecte secundare în general ușor de condus.

Femeile care biologic sunt capabile să rămână gravide, chiar dacă folosesc metode de control a sarcinii, trebuie să facă un test de sarcină înaintea administrării fiecarei doze de Novantrone, iar rezultatele testelor ar trebui să fie cunoscute înaintea administrării medicamentului. Novantrone administrat de noi în doza de 12 mg/m^2 a avut un impact semnificativ asupra invalidității neurologice, pe care a redus-o. Deasemenea, bolnavii noștrii au demonstrat o reducere medie de 61% a deteriorării indexului de mobilitate (A.I. = Ambulation Index). Novantrone a redus semnificativ numărul mediu de recăderi. A fost realizată o reducere semnificativă de 67% a numărului mediu de recăderi.

Bolnavilor care au primit Novantrone li s-a efectuat la începutul tratamentului RMN și de asemenea, după 5 administrări de Novantrone (100 mgr). Observațiile făcute pe baza RMN au susținut ipoteza eficienței clinice demonstrată a Novantrone în acest studiu.

În studiul nostru am avut la îndemână, pentru comparație, 2 studii efectuate cu Novantrone pe bolnavii cu S.M.: studiul italian și studiul francez. Studiul italian a fost realizat pe o perioadă de 2 ani pe 51 de pacienți cu SM. La sfârșitul tratamentului (2 ani) și la controlul la 1 an s-au înregistrat reduceri senmificative statistic de 66% în ceea ce privește numărul de exacerbări la grupul tratat cu Novantrone. Au existat diferențe semnificative statistic ale numărului de bolnavi tratați cu Novantrone, care nu au înregistrat recurențe, atât în primul an, cât și în cel de-al doilea an, comparativ cu placebo.

Procentul de bolnavi tratați cu Novantrone care au confirmat progresia bolii (ex., creșterea cu un procent a scorului EDSS a fost semnificativ redusă la evaluarea de 24 de luni). Dintre cei 42 de pacienți care au efectuat RMN în perioada de 2 ani, pacienții tratați cu Novantrone au înregistrat o tendință de reducere a numărului de leziuni pe imaginile cu încărcare T2.

În studiul italian, tratamentul cu Novantrone are o eficiență semnificativă pentru 2 ani. Numărul de exacerbări s-a redus cu 66% la ambele evaluări. Studiul italian arată că Novantrone este indicat ca terapie de primă linie în reducerea invalidității neurologice în SM progresiv secundară, recurent progresivă și recurent remisivă agravantă. Novantrone nu este indicat în SM progresiv primară. Novantrone în doza de 12 mg/m^2 la trei luni este dozajul indicat pentru bolnavii cu SM. Novantrone îmbunătățește semnificativ scorul EDSS față de începutul tratamentului, comparativ cu placebo și astfel poate însoți pacienții în menținerea independenței funcționale. De asemenea, Novantrone reduce semnificativ rata de recurență și prelungește perioada de timp până la prima recurență. Preparatul scade semnificativ leziunile de intensificare a gadoliniumului.

Un studiu multicentric, randomizat controlat a fost realizat în 5 centre academice din Franța. Acest studiu a evaluat eficiența și tolerabilitatea Novantrone în asociere cu Metilprednisolon versus Metilprednisolon în monoterapie la un grup de bolnavi cu SM cu activitate marcată, care au îndeplinit criteriile Poser pentru boala manifestă clinic și care au avut deficiențe neurologice reziduale.

În studiu au fost introduși 42 de pacienți care au primit doze lunare de 12 mg/m^2 Novantrone i.v. și 1 gr Metilprednisolon i.v., sau aceeași doză Metilprednisolon în monoterapie pentru 6 luni. Toți cei 42 de bolnavi selectați prin randomizare au prezentat SM cu activitate înaltă, severitate moderată. Durata bolii a fost de 5,7 ani în grupul tratat cu Novantrone și 6,9 ani în grupul tratat cu Novantrone plus Metilprednisolon. Media de vârstă a fost de 32 de ani și 26 au fost femei și 16 bărbați. Nu au fost raportate diferențe semnificative între cele două grupe de tratament privind caracteristicile demografice și caracteristicile legate de boală. Per global, 5 pacienți din grupul tratat cu Metilprednisolon în monoterapie nu au finalizat studiul din cauza lipsei de eficiență a tratamentului. Novantrone în asociere cu Metilprednisolon a fost semnificativ mai eficient decât Metilprednisolon în monoterapie asupra tuturor variabilelor de evaluare principale și secundare. 90% dintre bolnavii din grupul cu Novantrone plus Metilprednisolon nu au înregistrat nici o nouă leziune, comparativ cu 31% din grupul tratat doar cu Metilprednisolon.

S-au observat diferențe semnificative între cele două grupuri. Numărul mediu de noi leziuni per pacient la 6 luni a fost de 0,1 la grupul Novantrone plus Metilprednisolon, versus 2,9 la grupul cu Metilprednisolon în monoterapie, deci o diferență de 95,5%. Numărul mediu de noi leziuni și leziuni persistente la 6 luni a fost 1,4 la grupul Novantrone plus Metilprednisolon, versus 3,1 la grupul cu Metilprednisolon în monoterapie, deci o diferență de 54,8%.

În grupul nostru de 15 bolnavi, doi bolnavi, după a două doză de Novantrone au prezentat dureri și parestezii în membrele inferioare, care au cedat la tratamentul cu Metilprednisolon 500 mg/zi timp de 5 zile. În grupul nostru, bolnavii tratați de noi cu Novantrone 12 mg/m^2 nu a fost nici o recădere după o doză de 140 mgr.

În timpul perioadei de tratament de 6 luni pacienții din grupul francez, care au primit Novantrone plus Metilprednisolon au avut o medie lunară consistent mai scăzută a EDDS, decât cei care au primit doar Metilprednisolon, iar modificarile în EDDS față de momentul inițial au fost semnificativ mai puține la grupul Novantrone plus Metilprednisolon, comparativ cu grupul cu Metilprednisolon, cu o rată de 0,7, respectiv 3.

Studiind numărul de recăderi înregistrate lunar s-a observat că șase bolnavi au avut nevoie de tratament corticosteroid în doze mari (7 cure) din cauza exacerbărilor în grupul tratat cu Novantrone plus Metilprednisolon, versus 11 bolnavi (11 cure) din grupul tratat cu Metilprednisolon în monoterapie.

Datele privind eficiența obținută în acest studiu francez bazate pe RMN și observațiile clinice au demonstrat că Novantrone plus Metilprednisolon a fost semnificativ mai eficient decât Metilprednisolon în monoterapie. Novantrone reduce invaliditatea neurologică, frecvența recurențelor și scade semnificativ numărul de noi leziuni, ceea ce indică un efect direct asupra procesului inflamator din SNC. În contrast, monoterapia lunară cu Metilprednisolon modifică foarte puțin cursul bolii.

După cum am mai spus, grupul nostru de 15 bolnavi a evoluat foarte bine din punct de vedere clinic, modificarile în EDDS față de momentul inițial au fost semnificative. Imaginile RMN la grupul nostru au fost discutate doar la introducerea bolnavului în studiu, urmând ca RMN să fie repetat la doză totală de 140 mgr.

În ceea ce privește reacțiile adverse întâlnite în studiul nostru, cel italian și cel francez, putem spune că Novantrone în monoterapie, cât și în asociere cu Metilprednisolon se însoțește de efecte adverse ușoare pâna la moderate, care au fost în general controlabile.

În studiul nostru, cele mai obișnuite efecte adverse au fost greața, stomatita, aritmia, diareea și constipația. Greața a fost aproape întotdeauna autolimitată și controlabilă cu antiemetice. Alopecia (ușoară susținere a părului) a fost în general reversibilă la întreruperea tratamentului. Amenorea a fost tranzitorie în toate cazurile. După cum am mai spus, în studiul nostru am observat 2 bolnavi cu dureri și parestezii în membrele inferioare (asemănător cu o polineuropatie senzitivă), care au cedat după Metilprednisolon. Nici un pacient nu a avut semne clinice de insuficiență cardiacă congestivă și nu a existat o scădere a funcției de evacuare a ventriculului stâng (FEVS).

Rezumând efectele adverse, contraindicațiile și recomandările de monitorizare în timpul tratamentului cu Novantrone, putem spune că acestea sunt:

A. Efecte adverse:

1. Cardiotoxicitatea, se manifestă prin reducerea fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) și insuficiența cardiacă congestivă. Riscul de cardiotoxicitate crește cu vârsta sau cu preexistența unei boli cardiace. De aceea este necesară urmărirea unor parametri ai funcției cardiace înainte, în timpul și până la 10 ani după tratament. EDAN G. propune următorul algoritm pentru monitorizarea funcției cardiace:

a. Istoric fără antecedente de afecțiuni cardiace sau medicație cardiotoxică;

b. EKG fără aspecte patologice;

c. Ecocardiografia trebuie să pună în evidență o FEVS de cel puțin 50% la începutul tratamentului și FEVS să nu scadă cu cel mult 10% față de prima examinare, în timpul tratamentului;

d. Tratamentul va fi oprit imediat dacă pe parcurs apar semne clinice de suferință cardiacă.

2. Efectele mielotoxice constau în granulocitopenie, anemie, trombocitopenie, leucopenie. Înainte de administrarea fiecărei doze este necesar ca numărul de neutrofile să fie peste 1.500/ml și trombocitele peste 150.000/ml.

3. Hipofuncția gonadică manifestă la femei prin amenoree temporară sau definitivă, iar la bărbați prin scăderea numărului și mobilității spermatozoizilor.

4. Alte efecte adverse sunt: grețuri, vărsături, alopecie, infecții pulmonare și urinare și creșterea transaminazelor hepatice.

B. Datorită efectelor adverse a Novantrone avem unele contraindicații de tratament.

Acestea sunt:

1. FEVS mai mic de 50% sau o scădere cu mai mult de 10% față de prima determinare înainte de tratament

2. Cardiopatii cu scăderea FEVS, infarct miocardic, insuficiență cardiacă, HTA

3. Asocierea cu medicație cardiotoxică (neuroleptice, litiu, antidepresive)

4. Neutropenie mai mică de 1.500/ml, trombocitopenie mai mică de 150.000/ml

5. Stări infecțioase

6. Tratamente anterioare cu Novantrone cu o doză cumulată peste 140 mg

7. Sarcina și alăptarea

C. Analizând efectele adverse și contraindicațiile s-a ajuns la stabilirea schemei terapeutice folosite în SM. Astfel, doza totală administrată nu trebuie să depășească 140 mg. Doza pe cură este de 12 mg/m^2, administrată la interval de 3 luni și nu trebuie să depășească ca timp 2 ani.

D. S-a stabilit că Novantrone se poate administra la formele secundare progresive de SM, formele recurent-remitente cu evoluție progresivă spre agravare și formele progresive cu recăderi, fiind vizați mai ales bolnavii la care terapia cu interferon beta sau Capoxone nu a stăpânit evoluția nefavorabilă. Unii cercetători afirmă că un tratament de început cu Novantrone urmat de un tratament cu Interferon beta sau Copaxone, ar putea duce la evoluții mai bune față de terapia cu un singur imunomodulator.

2. Medicamente cu recomandare de nivel B

Aici intră azathioprina, metotrexatul și imunoglobulinele de uz intravenous (i.v.).

a. *Azathioprina* în preparatul Imuran a fost folosită de MIHANCEA P. (1981) pentru tratamentul EAE a câinelui. Rezultatele au fost bune, Imuranul influențând favorabil modificările histopatologice, clinice și imunochimice a EAE a câinelui. La vremea aceea, folosirea Imuranului în tratarea SM era extrem *de puțină* (SWINBURN și LIVERSEDGE 1973), cu *P nesemnificativ*. Aceasta ne-a făcut să nu trecem pe moment la tratamentul cu Imuran în SM. Studiile clinice ale BRITISH and DUTCH MS Azathioprine Trial Group în 1988, ELLISOM și colab. (1989) și GOODKIN și colab. (1991) au demonstrat o reducere a ratei puseelor în SM RR și SM RP după administrarea de Azathioprină. Datele obținute sugerează un efect pe termen lung al Imuranului în doză maximă de 2,5 mg/kg/zi, în încetinirea progresiei dizabilității, dar numărul mic de bolnavi aflați în studiu, cu durată peste 2 ani, nu permite concluzii ferme. POZZILLI C. și colab. afirmă în 2002, că azathioprina este un imunosupresor nespecific, care este încă larg utilizat în Europa pentru pacienții cu SM RR, care nu răspund la terapie cu interferon

Beta sau în țările din estul Europei unde disponibilitatea pe piață a interferonului Beta este limitată.

O bine cunoscută meta-analiză a cinci studii aleatorii dublu-orb, placebo controlat, sprijină concluzia că azathioprina administrată oral (2–3 mg/kg/zi) reduce rata puseelor în SM, dar nu are nici un efect asupra progresiei dizabilității la pacienții cu SM RR, SM PP și forma remitent progresivă a SM (YUDKIN P.L. și colab., 1991). Un studiu de caz a demosntrat că riscul general de cancer produs de azathioprină este redus la pacienții cu SM, cu toate că datele sugerează o relație doză-răspuns și posibilitatea creșterii riscului după o perioadă de 10 ani de tratament continuu (CONFAVREUX C. și colab., 1996).

Un studiu mai recent a arătat prezența efectelor adverse după administrare de azathioprină la 55% dintre pacienți. Intoleranța la medicament manifestată la începutul terapiei cauzează sindromul de „withdrawal" în primele două luni de la inițierea terapiei (CRANER M.J. 2001)

Efectele secundare apărute, inclusiv riscul de neoplazii secundare nu au încurajat clinicienii în folosirea pe scară largă a Imuranului pentru tratamentul SM. Recomandarea de tratament cu acest medicament este pentru cazurile în care medicația imunomodulatoare nu este disponibilă (TUȚĂ S., 2002) sau evoluția este moderat agresivă sub tratament imunomodulator, asocierea cu Interferon Beta părând tolerată (KAPPOS L. și colab., 1996; MOREAU C., 1997).

b. *Methotrexatul* este un alt medicament imunosupresor folosit în tratamentul SM. În ciuda faptului că este disponibil de mai mulți ani, a fost doar în 1995 evaluat în terapia SM de către GOODKIN D.E. Tratamentul cu Methotrexate poate fi luat în considerare la pacienții cu formă progresivă de SM (în special forma secundar progresivă), atât timp cât nici o altă terapie nu este disponibilă pentru acest grup. GOODKIN D.E. și colab. (1995) au raportat date cu privire la un studiu dublu-orb aleator placebo–controlat care a inclus 60 de pacienți cu o formă cronic progresivă de SM (42 cu formă secundar progresivă și 18 cu formă progresivă primară). La 60 de pacienți s-a administrat aleator methotrexat pe cale orală într-o doză de 7,5 mgr sau placebo, o dată pe săptămână timp de 2 ani. S-a observat o progresie dizabilitantă semnificativ mai scăzută în grupul cu methotrexat decât în grupul placebo. Diferența în rezultat între grupuri a fost evidentă după 6 luni de la inițierea terapiei și a fost susținută de-a lungul perioadei de 2 ani al studiului. Nu au fost efecte adverse asociate acestui tratament. În intervalul de timp al studiului 51,6% din bolnavii tratați cu methotrexat au atins nivelul de eșec terapeutic. S-a concluzionat că methotrexatul ar putea limita procentul de bolnavi care dezvoltă anticorpi neutralizanți pentru interferon Beta, având

un efect pozitiv în aceste situații. În consecință, deocamdată methotrexatul nu a fost aprobat pentru tratamentul de rutină a SM.

c. *Imunoglobulina G* intravenoasă (IGIV) a fost folosită cu success în mai multe dereglări imunologice și a devenit atractivă ca terapie a SM datorită efectului de inducere a remielinizării, combinat cu acțiunea imunomodulatoare. Două studii au eșuat în dovedirea eficacității IGIV la pacienții cu SM PR sau SM PP (FRANCIS G.S. și colab., 1997; COOK S.D. și colab., 1992)

Un studiu austriac al imunoglobulinei IV în SM, condus de FAZEKAS F. și colab. (1997), a fost efectuat aleator pe 150 de pacienți cu SM RR, care au primit ori IGIV în doze reduse de 0,15 la 0,2 g/kg corp sau soluție salină în fiecare lună, timp de 2 ani. Scorul EDSS a indicat o îmbunătățire de un punct sau chiar mai mult la 31% din pacienții tratați cu IGIV, comparativ cu 14% în cazul grupului cu placebo. Tratamentul cu IGIV a fost asociat cu reducerea cu 59% a ratei anuale a puseelor comparativ cu placebo, iar această scădere a ratei puseelor a fost remarcată încă din primele 6 luni de tratament. Efecte secundare au fost rar observate (FAZEKAS F. și colab., 1997). Un studiu efectuat de către ACHIRON A. și colab., (1998) a raportat o reducere semnificativă a ratei puseelor la pacienții cu SM RR care au primit IGIV 0,4g/kg corp perfuzabil bilunar, după o doză de încărcare de 0,4g/kg corp/ zi timp de 5 zile, comparativ cu grupul placebo. A existat o tendință înspre reducerea dizabilității neurologice în grupul IGIV, în timp ce o creștere minimă a fost semnalată în grupul placebo. Distribuția modificărilor dizabilității pe durata perioadei a fost semnificativă în favoarea tratamentului cu IGIV.

SORENSEN P.S. și colab. (1998) au urmărit efectul IGIV asupra activității bolii, folosind dese investigații RMN, reliefate cu gadolinium, în studii încrucișate a 26 de pacienți cu SM RR sau SM SP. Tratamentul cu IGIV a constat în perfuzarea a 1g/kg corp/zi timp de două zile consecutive la intervale de câte o lună. Rezultatele au arătat că tratamentul cu IGIV a produs o reducere semnificativă a numărului noilor și în total a leziunilor reliefate cu gadolinium, cu aproximativ 60% comparative cu placebo. Nu a fost o reducere semnificativă a frecvenței puseelor între cele două grupuri.

La doze mai mici, efectele secundare sunt minore și au constat în cefalee, greață, frison, tahicardie, artralgii și prurit. La dozele mai mari folosite de SORENSEN s-a semnalat neașteptat de mare număr de evenimente acute și cronice, pe durata studiului. Mai mult de 50% dintre pacienți au prezentat unul sau mai multe evenimente adverse, în perioada tratamentului. Aceste efecte secundare au constat în tromboze venoase și arteriale în teritoriul pulmonar și cerebral și hepatite acute. Totuși autorii recomandă această

terapie la cazurile cu pusee, la care tratamentul cu Interferon beta sau Copaxone au eșuat și la cazurile la care apariția anticorpilor neutralizanți a diminuat eficacitatea interferonului Beta. După POZZILLI C. (2002) o ultimă recomandare cu privire la tratamentul IGIV în SM nu poate fi făcută în prezent. Folosirea generală, pe scară largă a IGIV în SM ar trebui să aștepte rezultatele unor viitoare studii dublu-orb, placebo-controlate, iar în prezent schema dozajului optim și modul de acțiune al IGIV rămân neclare.

3. Medicamente cu recomandare de nivel C

a. *Ciclofosfamida* este un alchilant folosit în tratamentul unor afecțiuni autoimune, cu efect imunosupresiv. Considerând că în SM există mecanisme autoimune, s-a introdus în tratamentul SM. Au fost studii în care Ciclofos-famida a dat rezultate bune în tratarea SM progresivă cronică, dar studiul lui LIKOSKY K. (1991) nu a confirmat aceste rezultate. A rămas ca ciclofosfamida să fie folosită în SM progresivă cu agravare rapidă și în cazurile care nu au răspuns favorabil la alte tipuri de terapie. TUȚĂ S. (2002) propune în aceste cazuri o schemă de administrare de ciclofosfamidă în puls, terapie după cum urmează:

a) hidratare orală sau în perfuzii cu ser fiziologic 1,5 – 2,5 litri pe zi pentru 48 de ore;

b) premedicație I.V. cu Dextametazon 20mg și metoclopramid 0,2 – 0,5 mg/kg;

c) sedare la nevoie, cu Lorazepam 1–2 mg I.V. sau I.M;

d) ciclofosfamidă 1gr/m^2 în 250–500 ml soluție normal salină, în decurs de 1,5–2 ore, repetat la 1–2 luni;

e) hidratare după tratament cu 1,5–2 l lichid per oral sau ser în perfuzie;

f) se efectuează o ajustare a dozelor în funcție de numărul de leucocite, trombocite, hemoglobină, creatinină, uree, examen de urină, electroliți, toate monitorizate la 2 săptămâni.

Folosind această schemă terapeutică, efectele secundare au fost: alopecia la 3 săptămâni de la tratament, de obicei reversibilă, insuficiență cardiacă congestivă, miocardită hemoragică, necroză miocardică, grețuri, vărsături, anorexie, diaree, cistită hemoragică, mielosupresie, fibroză pulmonară și uneori neoplazii secundare.

BĂJENARU O. și colab. (2004) afirmă că administrarea I.V. a ciclofosfamidei ar putea fi utilă la pacienții tineri cu forme progresive de SM, în puls terapie, repetată lunar (perfuzie unică cu 800 mg/m^2 sau chiar mai mult, până la o scădere controlabilă a numărului total de leucocite). Administrarea orală a ciclofosfamidei nu este recomandată, deoarece pe

termen lung este grevată de un risc crescut de apariție a altor neoplasme, ceea ce nu s-a observat până în prezent la pacienții tratați pe cale I.V. Frecvent există afectarea funcției testiculare și ovariene.

b. *Cladribine* este o substanță imunosupresoare inclusă in medicația cu recomandare de nivel C. Există două studii, ultimul în 1999, privind efectul Cladribine aupra SM secundar și primar progresivă. Rezultatele clinice sunt modeste. Analizele RMN au evidențiat un efect pozitiv doar la cazurile de SM secundar progresivă. Medicamentul a fost bine tolerat evidențiindu-se cazurile de limfocitopenie, trombocitopenie, anemie și infecții intercurente.

c. *Ciclosporina*, substanță imunosupresoare, a fost administrată în formele progresive de SM cu un efect benefic modest, care este eclipsat de reacțiile sale secundare severe, în special cele nefrotoxice, așa că a fost abandonată în tratamentul SM.

Studii la scară mică sugerează că pacienții care nu răspund la monoterapie pot răspunde la terapii combinate. La ora actuală, având un număr limitat de tratamente disponibile, sunt puține combinații terapeutice potențiale. Combinarea vizează în mod ideal diferite aspecte ale patologiei bolii. Astfel, aceste combinații să aibă efecte secundare cât mai discrete, sau să fie excluse, și să lucreze sinergic, ca să nu fie simple combinări de produse. Aceste scheme terapeutice adesea nu pot fi testate pe modele animale, de aceea studii clinice circumstanțiale ar trebui puse împreună în mod sistematic. Oricum, combinațiile de terapii oferă provocări particulare, care trebuiesc depășite, inclusiv poziția etică cu privire la studiile placebo-controlate; mărimea studiilor necesare pentru a demonstra beneficiile îmbunătățite ale combinațiilor față de monoterapie. Mai mult decât atât, trebuie să avem în minte faptul că terapiile combinate ar putea produce efecte neprevăzute, care ar putea chiar înrăutăți cursul evolutiv al bolii la unii pacienți. COYLE K. PATRICIA (2004) propune următoarele combinații în tratamentul SM:

1. Interferon Beta + Copaxone;
2. D.M.T. + immunosupresive
   - oral (azathioprina, methotrexat)
   - intravenous (ciclofosfamida, mitoxantrone)
3. DMT + Puls Terapie
   - glucocorticoizi
   - imunoglobuline intravenos
   - anticorpi antiagreganți monoclonali moleculari
4. DMT + Agenți neuroprotectori

În Europa sunt în planificare sau în curs de efectuare mai multe studii privind terapiile combinate. Un studiu cu durata de 2 ani care evaluează eficacitatea clinică a interferonului Beta -1a contra interferonului Beta - 1a + azathioprina este în derulare în Franța.

Un studiu multicentru în Franța și Italia compară efectul mitoxantrone (Novantrone) administrat lunar plus metilprednisolon, urmat de Interferon Beta - 1b, contra metilprednisolon singur, urmat de Interferon Beta – 1b, pe o durată de 3 ani. Într-un studiu italian publicat, la 161 de pacienți cu SM RR, care au fost împărțiți în mod aleator în două direcții de terapie: 8 MIU de interferon Beta -1b subcutanat administrat o dată la 2 zile, fie simplu, fie combinat cu 1000 mgr de metilprednisolon administrat lunar (POZZILLI C., 2002).

Scopul principal al studiului a fost să investigheze faptul dacă combinarea de metilprednisolon i.v. administrat lunar și terapie cu Interferon beta o perioadă de 12 luni de tratament, poate reduce frecvența neutralizării anticorpilor împotriva intreferonului Beta, la pacienții cu SM RR. Și mai mult, studiul a produs date cu privire la siguranța și tolerabilitatea acestei combinații terapeutice. Rezultatele au arătat o probabilistică redusă de a dezvolta anticorpi neutralizanți, pe durata primului an, la pacienții tratați cu combinația terapeutică, decât la cei tratați doar cu Interferon Beta.

B. Tratamentul puseelor bolii

Cele mai folosite tratamente pentru puseele acute din SM sunt terapiile de scurtă durată cu steroizi. Puseele sunt cauzate de inflamarea zonelor din jurul plăcilor de pe teaca de mielină. Steroizii sunt versiunea sintetică a cortizonului produs de către organism pentru a reduce inflamațiile. Acestea nu schimbă cursul evolutiv al bolii, dar poate grăbi procesul de refacere, după un atac (puseu).

Steroizii sintetici, cum ar fi prednisonul, prednisolonul, metilprednisolonul, betametazona și dextametazona, pot fi folosiți pentru a scurta durata și severitatea unui puseu. Steroizii sunt de regulă administrați intravenos pe o durată de câteva zile. În unele cazuri, medicul curant poate schimba terapia, prin administrarea lor pe cale orală, reducând treptat dozajul de steroizi pe durata câtorva zile, iar în alte cazuri se poate recomanda numai forma orală. Dar să vedem cum a evoluat de-a lungul timpului acest tratament.

În 1961 MILLER H. și colab. introduceau în tratamentul encefalitei alergice experimentale (EAE) și apoi în SM umană, tratamentul cu ACTH. În 1981 MIHANCEA P. studiază efectul ACTH asupra EAE a câinelui. Se demonstrează că ACTH-ul are efect pozitiv asupra modificărilor histopatologice, clinice și imunologice ale EAE a câinelui. Autorul introduce pe scară largă ACTH-ul în tratamentul puseelor acute din SM cu rezultate foarte bune. Urmează apoi introducerea prednisonului, prednisolonului și în cele din urmă a metilprednisolonului, în tratamentul puseelor acute din SM.

BRUSAFERRI F. și colab. (2000) și FILIPPINI G. (2001) folosesc metilprednisolonul în doze mari pentru tratarea puseelor, atât pe cale orală, cât și I.V. Comparații între administrarea orală și cea I.V. sunt studiate și de SELLEBSERG și colab. (1998), ALAM și colab. (1993), BARNES și colab. (1997). S-a concluzionat că ameliorarea puseelor este mai bună în cazul administrării metilprednisolonului față de ACTH. Calea I.V. pare a fi cea mai bună. Există mai multe scheme de tratament cu metilprednisolon I.V., urmat de prednisolon oral. HAWKINS C. P. și WOLINSKY J.S. (2000) propun schema cu administrare de metilprednisolon 1g I.V./3 zile, apoi 0,5 g I.V./5 zile, urmat de prednisolon 60 mg oral, cu reducere în trepte: 45 mg, 30 mg, 15 mg, 5 mg la fiecare 5 zile.

HAUSER S.L. și GOODKIN E.D. propune: metilprednisolon 250 mg în 250 ml glucoză 5% × 4 ori pe zi (I.V. la 6 ore), 3–5 zile, apoi prednisolon oral 1 mg/kg/zi sau 60–80 mg/zi doza unică, în zilele 4–17, apoi 20 mg ziua 18, apoi 10 mg zilele 19–21. POPA C. (2002) recomandă metilprednisolon i.v. în doză totală de 3–4 gr, timp de 3–5 zile, după care se recomandă corticopterapie orală, timp de 10-15 zile.

BĂJENARU O. (2004) recomandă următoarele scheme de tratament:

1. Metilprednisolon în doze de 1 g I.V. în 1–-2 h zilnic timp de 3–5 zile, după care corticoterpia se întrerupe brusc. Există însă autori care recomandă scăderea progresivă ulterioară a dozelor de prednisolon per os 60–80 mg/zi, 7 zile, cu scădere cu 10 mg la fiecare 4 zile, timp de 1 lună;
2. Prednisolon în doze mari administrate oral;
3. Dextametazonă 8–12 mg I.V. la 8–12 ore timp de 3–7 zile, urmată de o administrare orală;
4. Prednison 60–80 ,g/zi 7 zile, cu scăderea cu 10 mg la fiecare 4 zile, timp de 1 lună.

În Clinica Neurologică Oradea aplicăm o schemă proprie: 500 mgr metilprednisolon în 250 ml ser glucozat 5%, sau ser fiziologic, zilnic, timp de 5 zile, apoi 10 zile metilprednisolon 1mg/kg/zi administrat oral (preparatul medrol), urmat de o scădere treptată: 64 mg ziua 16, 32 mg ziua 17, 16 mg ziua 18, 8 mg ziua 19 și 4 mg ziua 20. Cu această schemă am obținut rezultate foarte bune în tratarea puseelor din SM RR și SM SP, în care predomină deficite motorii, vestibulare și cerebeloase.

Într-un studiu cu 2 faze, pacienții cu SM acutizată au primit fie doze mari regulate cu steroizi I.V., sau alții au fost tratați doar în timpul puseelor. La 5 ani pacienții tratați cu doze mari de steroizi primite regulat au prezentat mai puțină infirmitate, atrofie a creierului și leziuni RMN, în comparație cu cei ce au primit steroizi doar în pusee (ZIVADINOV R. și colab., 2001). Alte

studii au evaluat leziunile pe creier detectate în scanări lunare RMN. Leziunile au prezentat foarte puțină distrugere a țesutului, când pacienții au fost tratați periodic cu steroizi (RICHERT N.D. și colab., 2001). Totuși, datorită complicațiilor survenite în timpul folosirii steroizilor pe durată lungă (osteoporoză, sensibilitate la infecții, sindrom Cushing, diabet, hipertensiune arterială, ulcer gastric, tulburări electrolitice, hipotonie musculară, insomnie, cefalee, acnee, tulburări psihice, bulimie, etc), rolul steroizilor în tratamentul SM mai trebuie studiat, atât ca siguranță, cât și eficacitate (POPA C., 2002).

În concluzie, putem spune că metilprednisolonul este medicamentul cel mai bun pentru tratarea puseelor acute din SMRR și datorită efectelor secundare mai puțin pentru cure periodice în formele secundar progresive. Utilizarea metilprednisolonului în doze mari I.V. pe scurt timp, urmată de scăderea progresivă a dozelor pe cale orală este cea mai eficace schemă de tratament în puseele acute din SM.

Atunci când bolnavii cu atacuri severe nu răspund la tratamentul cu steroizi, plasmafereza este o alternativă de tratament, care trebuie luată în considerare.

C. Tratamentul simptomatic în SM

Atunci când CHARCOT a descris simptomatologia SM, tulburările de sensibilitate nu erau menționate în tabloul clinic al bolii. În prezent, în literatura de specialitate, sindroamele dureroase sunt menționate la 65% din bolnavii cu SM.

Toate sindroamele dureroase din SM răspund întro oarecare măsură la antiepileptice și agenți blocanți de canale. Acet lucru se aplică în special durerilor centrale neuropate, spasmului muscular distonic, paresteziilor și dischineziilor. Carbamazepina a fost primul medicament de elecție, fiind urmată de amitriptilină singură sau în combinație. În prezent gabapentinul câștigă accepțiunea ca terapie de primă linie pentru durerile neuropatice. Când acestea devin ineficiente baclofenul și tizanidina sau altă nouă generație de antiepileptice ar putea fi luate în considerare (de ex. lamotrigina, topiramatul). Există deasemenea rapoarte că pruritul central răspunde la antiepileptice. Aceleași terapii pot fi testate pentru tratamentul durerii centrale continue, chiar dacă rezultatul terapiei în acest caz este dezamăgitor. În durerea centrală, opioidele slabe și puternice în prezentare orală sau transdermică ar putea fi considerate ca terapie de linia a 2-a, chiar dacă au un beneficiu mic. Un studiu recent care să evalueze răspunsul durerii centrale la morfină I.V., a raportat o rată de succes de doar 29% (KALMAN S. și colab., 2002).

Când pacienții nu necesită urmărire în continuare prin RMN, ar trebui considerată neuromodularea prin stimularea măduvei prin administrarea

de medicamente intratecale. Din păcate, se știe că efectele acestei stimulări în SM sunt de scurtă durată și reducerea durerii tinde să se estompeze mai rapid decât în alte cauze de neuropatii algice de cauze necunoscute (GYBELS J. și colab., 1998). Nu este cunoscut de ce o lipsă de răspuns la stimularea măduvei în SM este mai rapidă, comparativ cu alte boli. Neurostimularea inhibă durerea patologică fără să interfereze cu pragul percepției fiziologice a durerii. Pentru ca stimularea măduvei să fie eficientă, trebuie să nu apară parestezii în aria dureroasă. Când efectele stimulării spinale se estompează, trebuie reajustate prin medicamente agoniste GABA (LINDEROTH B. și colab., 2001). Este comentat că boala reduce exprimarea GABA receptorilor sau că, și conducerea blocată interferează cu capacitatea stimulării electrice a măduvei pentru a produce efectiv parestezii. Neuromodularea farmacologică poate fi obținută cu baclofen ori morfină, medicamente recunoscute pentru acestă cale de administrare în toată lumea. Alte medicamente anestezice locale, ca clonidina sunt încă utilizate sub supravegherea medicului. Datorită rezultatelor slabe în managementul durerii centrale se așteaptă mult de la medicamente noi pentru uz intratecal și noi blocanți de canale, ca de ex. Conotoxinele, în curând disponibile pentru tratament. Neuromodularea farmacologică în SM necesită expertizare specifică. Pacienții pot avea multiple afecțiuni respiratorii și cardiace, de aceea testele intratecale la pacienții susceptibili de complicații ar trebui precedate inițial de o perioadă de administrare orală și având la îndemână respirația asistată. Inhibiția respiratorie și în general sedarea severă pe cale generală, care necesită terapie intensivă asistată, poate fi provocată pacienților cu SM, când se testează cu doze de morfină intratecal si baclofen.

Durerea nociceptivă este estimată a fi cea mai comună formă de durere în SM, afectând 42% din pacienții din studiul ÖSTERBERG A. (1994). Această definiție cuprinde durerile inflamatorii și musculoscheletale. Durerea inflamatorie e nociceptivă prin natură, pentru că se datorează activării nociceptorilor meningeali si perivasculari, chiar prin mecanisme inflamatorii (elaborează citokine), sau prin simpla distensie mecanică datorată edemelor. Este de obicei o durere acută, mai rar subacută și aproape niciodată cronică. Exemplele tipice sunt durerea inflamatorie dată de nevrita retrobulbară și de cefalea difuză sau mai frecvent durerea occi-pitală sau dorsală și care frecvent anticipează un puseu agravant prin exacerbarea inflamației (ROLAK J. și colab., 1990). Alte implicări ale nervilor cranieni au fost descrise în cadrul simptomelor de prezentare a bolii (BENTLEY P.J. și colab., 2002). Aceste dureri sunt raportate ca cefalee obișnuită sau migrenă cu incidență mai crescută la pacienții cu SM (WATKIS S.M. și colab., 1969). Durerea inflamatorie nociceptivă, care apare ca durere orbitală (nevrită

optică), cefaleea, durerea în zona gâtului sau dorsală prezintă frecvent un episod de exacerbare a bolii. Cefaleea este în mod obișnuit simptomul ce anticipează un episod de paroxism al SM (BENTLEY P.J. și colab., 2002). Este o durere ce răspunde la antiinfamatorii nesteroide, paracetamol și la steroizi. În mod obișnuit nu devine cronică și nu necesită terapie de lungă durată. Poate fi tratată și cu opioide slabe (codeină sau tramadol), dacă nu există contraindicații generale, sau dacă pacientul recunoaște ameliorare după antiinflamatorii nesteroide sau steroizi.

Durerea musculoscheletală este consecința posturii sau încărcăturii anormale secundare deficitului motor cauzat de SM. Spasticitatea, postura anormală și imobilizarea determină degenerarea complexului articulație – tendon sau scurtare musculară și contractură (PATY D.W. și colab., 1998). Aceste comorbidități sunt comune multor condiții ce cauzează paralizie motorie și spasticitate în SM. Recuperarea prin beneficiile sale este spectaculoasă în durerea musculoscheletală. Fizioterapia trebuie combinată cu agenți miorelaxanți (baclofen, tizanidină și benzodiazepine), injecții cu toxină botulinică și eventual injecție intratecală cu fenol (JARRET și colab., 2002), sau corecție chirurgicală (SCHAPIRO R.T., 2001). Când durerea musculoscheletală este în mod particular intensă sau persistă, opioidele slabe pot fi prescrise. În unele studii se menționează că și canabinoidele pot produce ameliorare subiectivă sau obiectivă a durerii la pacienții cu SM. Acest efect este sprijinit de experințe pe animale, care evidențiază că reducerea indusă de canabinoide reduce tremorul și spasticitatea, fiind mediate de receptori CB1 și CB2 canabinoizi (PERTWEE R.G., 2002).

Durerea viscerală este relativă la bolnavii cu SM. Imobilizarea și pierderea controlului visceral, în special a vezicii urinare, cu retenție urinară și infecții supraadăugate cauzează durere abdominală și inghinală. Cu timpul, durerea alterează proprioreceptorii viscerali și durerea viscerală nu mai este relativă în mod corespunzător, fiind reperată în locuri neobișnuite și poate deveni persistentă, durând mai mult decât spasmul visceral concomitent.

Pacienții cu leziuni ale căilor spinotalamice au dificultăți în identificarea locului de origine și în recunoașterea calității diverselor dureri viscerale și musculoscheletale (MOULIN D.E. și colab., 1988). Disfuncția spinotalamică alterează percepția la noile simptome care apar și sunt dificil de localizat și de descoperit, ceea ce face diagnosticul dificil.

Durerea viscerală dată de constipație, retenție urinară, spasm al colonului sau vezicii, necesită terapie specifică. Infecții urinare favorizate de golirea anormală este o cauză frecventă de durere pelvină în SM și necesită antibioterapie. Într-un număr de cazuri durerile ce apar mai complexe, sau

chiar neuropatice, dacă sunt combinate cu disestezie cutanată sau senzații de electrocutare sau iradiere, răspândindu-se la distanță, pot fi tratate cu succes cu analgezice obișnuite (paracetamol, antiinflamatorii nesteroide sau opioide slabe). Răspunsul rapid la analgezice obișnuite, fac imposibil ca aceste dureri să fie prin natura lor neuropatice și orientează diagnosticul către o cauză nociceptivă. În acest caz este util să se excludă o infecție concomitentă sau alte cauze de durere. Dacă sunt dubii, este util să se efectueze examinări radiologice sau morfologice ale zonei anatomice sau ale zonei de contiguitate. În toate aceste cazuri diagnosticul necesită atenție specială la calitatea descrierii și cunoașterea fenomenului falsei localizări (SCHOTT G. 1988).

Noi am studiat sindroamele dureroase din SM pe un lot de 389 bolnavi, care au fost internați în Clinica de Neurologie Oradea, pe o perioadă de 20 ani. În studiul nostru am întâltnit multiple sindroame durerose tratate la capitolul de diagnostic al SM.

Vă prezentăm aici tratamentele care au dat rezultate în aceste sindroame durerose. Nevralgia trigeminală beneficiază pentru început de tratamentul cu carbamazepină, iar atunci cînd aceasta își pierde eficacitatea bune rezultate se obțin cu gabapentin, lamotrigin sau misoprostol. Eficiență bună au și infiltrațiile cu alcool sau glicerină. Dacă terapia medicală nu dă rezultate, tratamentul chirurgical poate fi necesar. Acesta constă în decompresiunea microvasculară și decompresiunea percutană cu balon. Nevralgia glosofaringiană beneficiază de tratament cu carbamazepină. Artralgiile se pot combate cu antiinflamatoare nesteroidiene. Sindromul Lhermitte poate fi combătut cu antialgice, antiinflamatoare nesteroidiene și vitaminoterapie. Nevrita optică dureroasă evoluează spre remisie după administrarea de metilprednisolon. Administrarea de baclofen și tizanidină sunt eficace în spasticitatea dureroasă, spasme și crampe musculare. Aceste simptome pot fi combătute și cu diazepam, clonazepam, dantrolen și toxină botulinică, benefică în combaterea fomelor localizate de spasticitate. Tot în aceste forme de spasticitate dureroasă localizată se pot face blocări locale cu fenol sau alcool. Fenitoina se dovedește a fi eficientă la mulți dintre pacienții cu spasticitate dureroasă, dar și carbamazepina și gabapentinul, la fel de bine ca baclofenul pot fi folosite deasemenea.

Durerea de tip polineuropatică poate fi tratată cu carbamazepină, iar unii folosesc ACTH și ciclofosfamidă. În ultimul timp sunt încercări din partea unor cercetători de a administra cannabis în tratamentul spasticității și durerii neuropatice din SM. Migrena a fost tratată cu succes cu preparate de imigran, iar osteoporoza algică răspunde bine la preparate de calciu, magneziu, fosfor. Preparatele miacalcic și fosamax dau rezultate bune în osteoporoza algică.

Oboseala cronică este unul dintre cel mai frecvente simptome în SM, fiind prezentă la 90% din bolnavi. Primul medicament folosit și în prezent pentru combaterea oboselii din SM a fost și este Amantadina în doză de 2×100 mg/zi, dimineața și la amiază. Când nu găsim efect favorabil la Amantadină se poate folosi Pemolinul (Cylert) în doză maximă de 100 mg pe zi, fracționat în trei prize. Prezintă dezavantajul că este hepatotoxic, necesitând o monitorizare a funcției hepatice. Modaflinul (Provigil) s-a demonstrat a avea efecte bune împotriva oboselii din SM. Se administrează 2 × 100 mg/zi dimineața și la amiază. În ultimul timp rezultate bune în tratamentul oboselii, s-au obținut administrând antidepresivele Prozac – 1 tabletă dimineața sau Zoloft – 1 tabletă dimineața.

Tulburările de micțiune de tip incontinență sau retenție de urină sunt destul de frecvente la bolnavii cu SM. Acestea sunt date de leziunile medulare din SM sau de o infecție a tractului urinar.

Infecțiile urinare se tratează cu norfloxacin (Nolicin) sau ciprofloxacin (Ciprinol) în doză de 2 × 500 mg/zi timp de 10 zile. Alte medicamente indicate în tulburările de micțiune sunt: Dibenzyline, Cardura, Hytrin, Ditropan, Driptane ultimul administrându-se de 3 ori 5 mg pe zi. DAS GUPTA în 1997 introduce pentru golirea vezicii urinare aplicarea unui dispozitiv ce emite vibrații în regiunea suprapubiană. În caz de retenție de urină se poate infiltra toxina botuluinică în sfincterul vezical. Pentru bolnavii care prezintă nicturie se poate administra Desmopresin, care este un analog al hormonului antidiuretic. Pentru hiporeflexia vezicală se pot administra Urispas, Antispas, Levsinex și Levsin. De asemenea, este folosită instilarea intravezicală de Capsaicină, sau mici dispozitive de implant intravezical prin cistoscopie, care introduce în vezică Resiniferatoxin, un preparat mult mai eficient decât Capsaicina. În cele din urmă, atunci când se instalează areflexia vezicală, care nu răspunde la medicamente, se recurge la terapii chirurgicale ca: instalarea unui cateter permanent suprapubian, schimbat o dată la 2 luni, sau ileocistoplastie.

Disfuncția sexuală la bolnavii cu SM este mai frecventă la bărbați. Este datorată unor cauze primare (în mod direct fizice), secundare (indirect fizice) ori terțiare (psihosociale). Studii recente arată că anxietățile de care suferă bărbații cu SM sunt generate de tulburările sexuale, care cuprind 7% până la 91% din bolnavii cu SM. Problema cea mai frecventă cu care se confruntă bolnavii este disfuncționalitatea erectilă. Celelate probleme frecvent menționate sunt disfuncționalitatea orgasmică, pierderea dorinței sexuale și oboseala. Studiile viitoare ar trebui să examineze mai amănunțit cauzele terțiare (psihosociale) ale tulburărilor sexuale la bărbații cu SM, deoarece la ora actuală e domeniul cel mai neglijat al documentării (FOLEY W.F., SANDERS A., 1997).

Tratamentul disfuncției sexuale din SM este diferit la bărbat, de femeie. La bărbați avem disfuncție erectilă, tulburări de ejaculare și orgasm. Tulburările de ejaculare și orgasm se tratează cu Yohimbină în doze de maxim 10 mg, cu o oră înainte de actul sexual, forma de supozitor intrarectal părând că are efect mai bun. Tulburările erectile se pot trata medicamentos sau prin protezare. Injectarea de substanțe vasoactive în corpii cavernoși este des folosită. Se folosesc Papaverină, Fentolamină sau Prostaglandină E1. Metoda are efecte secundare ca: infecții, hematoame și fibroză a penisului și uneori priapism. Administrarea de Alprostadil transuretral rămâne o metodă mai puțin riscantă decât injecțiile intracavernoase. Administrarea orală de Viagra pare a fi cea mai bună metodă, rezultatele în disfuncția erectilă la bărbați fiind cu răspunsul cel mai bun. Se administrează maxim 100 mg cu o oră înainte de actul sexual. Erecția se poate stimula și prin aplicarea locală de unguente cu mixturi de oxid nitric. Metodele de protezare folosesc pompe peniene de vacuum cu rezultate modeste și cu mai bune rezultate, implantul de proteze peniene rigide sau gonflabile.

Disfuncțiile gastro-intestinale din SM sunt reprezentate de constipație sau incontinență. În incontinența fecală se pot folosi Propantelina și Imipramina. Constipația se poate combate cu laxative și clisme evacuatorii. Se pare că terapia vibratorie folosită pentru golirea vezicii urinare ar avea efect și în evacuarea rectală.

Tremorul este un simptom care handicapează pe mulți bolnavi cu SM. Tratamentul medicamentos constă în administrarea de: Izoniazidă în doză maximă de 1200 mg pe zi, asociată cu Vitamina B6 – 1 tabletă pe zi; Carbamazepină 3×200 mg/zi; Glutetimid maxim 1.000 mg pe zi; Ondrasetromil 8 mg pe zi; Propanolol 2×40 mg pe zi și în ultima perioadă canabinoizi în doză de 3×5 mg pe zi, cu rezultate mai mult sau mai puțin obiective. Tratamentul chirurgical constă în operații stereotaxice, ținta fiind nucleul ventrolateral talamic. Complicații ca: tulburări de vorbire, deficite motorii, tulburări cognitive și ataxie reduc beneficiile acestui tratament.

Simptomele paroxistice din SM sunt reprezentate de ataxia paroxistică, vertijul, diferite parestezii, prurit paroxistic, dizartrie paroxistică, spasme tonice bruște, diplopie, mișcări coreice, crize achinetice, scintilații în câmpul vizual, etc. La baza tratamentului acestor simptome paroxistice stau medicamente ca: Neurontin, Gabapentin, Carbamazepină, Fenitoin, Baclofen, Lamictal, Diazepam, Cytotec, Desyrel, Ederen, Arlevert, Microser și Betaserc.

Unele persoane cu SM au probleme de disfuncții ale vorbirii și deglutiției. Specialiștii în patologia vorbirii predau lecții de logopedie care constau în exerciții ale mușchilor care controlează mișcarea gâtului, limbii, corzilor vocale și a feței. Persoanele cu dificultăți de înghițire învață cum să stimuleze reflexul deglutiției și să evite înecarea.

Tulburările psihice în SM constau în tulburări cognitive și tulburări de comportament, afective și de personalitate. Tulburările cognitive din SM sunt destul de frecvente și ele trebuie depistate din timp pentru a le putea trata. Au fost studiate multe medicamente cu scopul de a preveni tulburările cognitive, inclusiv imunomodulatoarele și imunosupresoarele. BAGERT B. și colab. (2002) consideră că singurul medicament care poate preveni tulburările cognitive este Avonex. Odată apărute, aceste tulburări se pot trata cu Nootropil 2,4 g pe zi, Gingko-Biloba, Pramistar 2×600 mg/zi și Cerebrolizin 10 ml/zi în perfuzie timp de 10–20 zile, repetat tot la 3 luni.

CONSTANTINESCU A. și colab. (2004) recomandă metodele folosite pentru recuperarea memoriei. Acestea sunt: marcarea cu săgeți a direcției care trebuie urmată pentru a ajunge la destinația dorită, amplasarea obiectelor de uz curent la îndemână, notarea într-un caiet a obiectivelor de rezolvat în ziua respectivă, contactul cu noi informații pe care pacientul să le repete mereu, memorarea unor versuri facile, discuția unor articole citite, folosirea de casete audio speciale și evitarea izolării sociale.

Depresia se întâlnește la bolnavii cu SM în proporție de 50–60%. Antidepresivele triciclice sunt medicamente de elecție în tratamentul depresiei din SM. Cele mai folosite medicamente sunt Desipramina, Fluoxetina, Sertralina, Fluxoxamina și Citolopranul, dar toate acestea dau scăderea libidoului și tulburări de dinamică sexuală. Bupropionul este un antidepresiv nou, care nu dă tulburări sexuale. Litiul este de asemenea folosit în depresie.

Psihoza maniaco-depresivă este întâlnită în SM. Faza depresivă a psihozei maniaco-depresive are același tratament cu depresia propriu-zisă. Faza maniacală se poate trata cu Litiu 3×300 mg/zi și Valproat 3×300 mg/zi. Psihozele sunt mai rar întâlnite în SM. Atunci când apar, necesită tratament cu Haloperidol 4 mg/zi, Risperidone 3×2 mg/zi, Olanzapine 10 mg/zi, Quetiapine 3×250 mg/zi și Clozapine 3×200 mg/zi. Atunci când bolnavii sunt agitați, trebuie sedați cu Diazepam, Clonazepan sau Lorazepam. În SM sunt întâlnite și crize de râs și plâns spasmodic asemănătoare celor din sindromul pseudobulbar, care răspund destul de bine la tratamentul cu amitriptilină 3×25 mg/zi, combinată cu Nootropil 2,4 g/zi.

Într-un studiu efectuat asupra tulburărilor psihice la bolnavii cu SM din Centrul de Zi SM Oradea am demonstrat efectul bun al Nootropilului asupra anxietății, depresiei și mai ales asupra tulburărilor cognitive întâlnite la acești bolnavi.

Astfel, studiul nostru a fost efectuat pe cei 46 de bolnavi cu SM, din Centrul de zi SM din Oradea. După depistarea tulburărilor psihice ca, anxietatea, depresia, riscul micidar și tulburările de memorie, bolnavilor li

s-a administrat timp de 2 luni Nootropil 1,6 gr/zi. La încheierea celor 2 luni de tratament bolnavii au repetat testele psihologice folosite înainte de începerea tratamentului. Menționăm că 2 bolnavi nu au putut încheia tratamentul din cauza unor efecte secundare ca: greața dureri epigastrice și reacții alergice cutanate.

Urmărind rezultatele obținute de pacienți la testul pentru depistarea anxietății după tratament observăm că anxietatea ridicată scade cu 17,1% pe seama creșterii anxietății moderate cu 18,6%, iar absența anxietății este în prezent aproape egal cu cel inițial, înainte de administrarea nootropilului. Deci nootropilul nu înlătură definitiv anxietatea, ce doar o moderează ușor.

În urma tratamentului cu nootropil frecvența depresiei este: scade depresia severă de la 26,1% la zero, scade depresia moderată de la 26,1% la 10%. Procentul depresiei ușoare crește de la 13% la 40% și absența depresiei de la 34,8% la 50%. Observăm că depresia severă dispare de la cei 26% bolnavi, cea moderată scade cu 16,1%, aceasta pe seama creșterii cazurilor fără depresie cu 15,2% și a creșterii cazurilor depresiei ușoare cu 27%. Influența nootropilui asupra depresiei este semnificativ pozitivă.

Asupra riscului suicidar nootropilul are o influență foarte bună. Riscul suicidar sever dispare de la cei 8,8% bolnavi, cel mediu scade de la 39,1% la 13,7% (cu un procent de 25,4), toate acestea pe seama creșterii riscului ușor de la 13,0% la 36,3%(cu 23,2 procente) și a creșterii procentului de bolnavi cu risc suicidar nul cu 10,9% (de la 39,1% la 50%).

Despre influența nootropilului asupra tulburărilor cognitive la bolnavii cu SM, putem spune că aceasta este foarte bună. În urma tratamentului deficitul mnezic sever dispare de la cei 13% bolnavi, cel crescut scade de la 13% la 4,5% (cu 8,5%), cel mediu scade de la 30,5% la 18,1% (cu 12,4%).

Aceste scăderi se fac pe seama creșterii procentului de bolnavi fără tulburări cognitive de la 8,7% la 22,9% (14,7 procente) și a creșterii de la 34,8% la 54,5% (cu 19,7 procente) a bolnavilor cu deficit mnezic ușor.

D. Terapia fizică – recuperatorie (Fiziochinetoterapia) în SM

Fiziochinetoterapia în SM a căpătat în ultimul timp o importanță foarte mare, punându-se accent mare pe cele patru scopuri principale ale tratamentului recuperator în SM. Acestea sunt: să întrețină și să sporească sfera mișcării, să ajute stabilirea posturală, să prevină contracțiile musculare permanente, să mențină și să încurajeze purtarea propriei greutăți.

Datorită handicapurilor pe care le au pacienții cu SM, aceștia sunt predispuși la sedentarism. Sedentarismul favorizează: atrofierea musculară (atrofierea din lipsă de activitate), retracția musculară, în special a flexorilor

membrelor inferioare la persoanele în scaun cu rotile, anchilozarea articulară însoțită de întregul proces dureros și distrofic tendinos și capsular, staza circulatorie care poate antrena apariția edemelor venoase și limfatice și escarele. Pentru combaterea edemelor se folosesc ciorapii compresivi și se pun în poziție ridicată membrele inferioare.

Anumiți factori agravează riscul apariției escarelor. Aceștia sunt deficitul senzitiv, tulburările vigilenței, stările febrile, spasticitatea și o stare generală alterată. Pentru a le preveni este necesară o atenție mare din partea paci-entului și anturajului său. Va trebui, prin tehnici de întoarcere regulată, să se limiteze timpul de sprijin pe reliefurile osoase și să se fricționeze pielea de fiecare dată cu materiale anti-escare.

Hidroterapia are un aport deosebit în recuperarea bolnavilor cu SM. Exercițiile în piscină, pentru cei care nu au probleme urinare, escare sau o stare generală alterată, sunt importante prin securizarea și facilitarea mișcărilor pe care le aduce apa. Temperatura acesteia nu va putea fi prea ridicată (în jur de 32°C) deoarece căldura este contraindicată la bolnavii cu SM. Deasemenea, durata ședinței va fi redusă, pentru a evita o prea mare oboseală. Masajele cu duș subacval sunt utile în scop trofic și circulator. Dușurile reci sunt utilizate pentru a diminua paresteziile, astenia și oboseala.

Deși masajului i se recunosc multe efecte benefice, nu este totuși cea mai indicată tehnică pentru pacienții cu SM și, cu siguranță nu va putea constitui esențialul într-o ședință de chinetoterapie. Nu e de nici un folos în spasticitate (cu excepția unor anumite cazuri, sub formă de vibromasaj) și utilizarea lui induce pacientului o anumită pasivitate care trebuie combătută.

O activitate ce se petrece în piscină cu bune rezultate în recuperare este sportul în piscină. Acesta umărește diverse scopuri:

1. Reantrenare: pacienții care știu sau au știut să înoate pot să se reantreneze în acest sport și să își amelioreze performanțele;
2. Inițiere: pacienții pot fi inițiați în înot, prin exerciții de plutire și de coordonare la suprafața apei. Înainte de orice, pacientul trebuie asigurat și învățat să nu se panicheze și să se echilibreze la suprafața apei. La început se va folosi un colac sau o centură de siguranță. Treptat se va dezumfla colacul și pacientul va fi învățat să facă pluta cu brațele îndepărtate. Acesta va fi lăsat liber când va avea încredere în el, după care se vor introduce tehnici de propulsare prin bătăi ale brațelor și picioarelor și după aceea, înotul propriu-zis. Diferitele stiluri de înot îi ajută pe pacienți să lupte împotriva tulburărilor de echilibru și de coordonare;

3. Capacitatea respiratorie: piscina este locul ideal pentru a dezvolta stăpânirea ritmului, a frecvenței și amplitudinii ventilatorii, la fel ca și sincronizarea mișcărilor de inspirație și expirație. Pacientul va fi învățat să își bage capul sub apă, să exerseze apneea și apoi expirația sub apă, ceea ce necesită o bună coordonare ventilatorie, la fel ca și buna coordonare a glotei, a vălului palatin și al gurii. Se pot include și exerciții de folosire a tubei, ca și învățarea unor tehnici de înot care cer o sinergie a membrelor, trunchiului și ventilării;

4. Reeducare a echilibrului și a mersului: o plută poate juca același rol ca și o scândură basculantă sau o farfurie de echilibru, dar pluta prezintă mai multe avantaje. Chinetoterapeutul (sau pacientul însuși) poate imprima mișcări de rostogolire, de tangaj sau de întoarcere a marginii plutei, ori să împingă pluta în apă. Căderile în apă nu provoacă nici teamă și nici răniri. Progresiv, se cere pacientului să stea în patru labe pe plută, apoi să se deplaseze în apă. După un timp, vom observa că pacientul face din ce în ce mai multe lucruri în apă, câștigă viteză și rezistență în efectuarea exercițiilor, i se diminuă oboseala și contracțiile musculare, gesturile par mai puțin asimetrice, ceea ce ajută pacientul să conștientizeze o mișcare corect executată.

Hipoterapia, care și-a dovedit eficiența și în alte afecțiuni, oferă satisfacții și bolnavilor cu SM. Pacienții sunt puși pe cai timp de un sfert de oră, fiind legați cu o chingă în șa. Datorită hipoterapiei pacientul cu SM poate găsi o destindere fizică și psihică și poate chiar, cu timpul o ameliorare la mers. Destinderea psihică se realizează prin faptul că pacienții ies din cadrul obișnuit, au părăsit scaunul cu rotile. Astfel, ei au o relație diferită cu terapeutul și cu spațiul înconjurător și domină situația. Căldura calului, contactul cu el sunt factori care intervin în destinderea psihică. Se produce și o destindere fizică foarte importantă. Mecanismul care va induce destindere fizică este poziționarea membrului inferior (pozițiile de inhibare a spasticității ca abducție+rotație externă; flexiune și contracție alternativă a diferitelor grupe de mușchi, provocată de dezechilibrările succesive induse de mișcarea calului la pas). Hipoterapia are un aport în reeducarea echilibrului. Pacientul care nu este ajutat de o chingă realizează în mod evident un exercițiu global de echilibru pentru trunchi. El se vede obligat să reacționeze la toate dezechilibrele provocate de mișcarea calului la pas. Deasemenea se produce o ameliorare în schema de mers. Aceasta pare logic, din moment ce se obține o destindere mai ales la nivelul mușchilor membrelor inferioare, cum ar fi rotatorii interni, extensorii și adductorii.

Această ameliorare nu se vede imediat după ședință, oboseala ascunzând rezultatele. Studiile făcute vorbesc de o ameliorare a spasticității și astfel de o ameliorare a schemei de mers pe termen lung. Așezarea pe cal se face fie într-un mod obișnuit cu genunchiul îndoit, fie ținând picioarele întinse ale pacientului la nivelul genunchilor, fie în scaun, adică o persoană de fiecare parte a pacientului, cu un braț la nivelul încheieturii genunchiului și cu celălalt la nivel axilar. Pacientul va fi însoțit de unul sau două ajutoare, uneori chiar de trei (unul de fiecare parte, al treilea ghidând calul); sau chiar de un călăreț în spatele lui. Totul va depinde de posibilitățile pacientului. Pacienții intens spastici vor fi întinși pe burtă pe spatele calului, aproximativ la un tur de pistă, în scopul obținerii unei relaxări suficiente, pentru a-i pune pe cal. Vor fi efectuate exerciții de echilibru și în măsura posibilităților vom încerca să îi dăm pacientului posibilitatea de a-și conduce singur calul. În final, se va insista pe destindere, care va trebui respectată în fiecare clipă. Urcarea și coborârea de pe cal se vor face cu blândețe și respectând reacțiile pacientului, care în unele cazuri urcă pentru prima dată pe cal. Trebuie supravegheate și câteodată evitate, reacțiile de crispare a mâinilor pe chingă. În concluzie, pentru pacientul cu SM, hipoterapia este în același timp o terapie complementară și o ocupație, care îi permite să evadeze spre orizonturi mai bune.

Terapia ocupațională (ergoterapia) poate ajuta persoanele cu SM să fie active în viața de zi cu zi. Prin îmbunătățirea deprinderilor, învățarea altor modalități de efectuare a îndatoririlor zilnice, sau introducerea de echipament accesibil, un terapeut ocupațional poate ajuta persoanele cu SM să efectueze activitățile zilnice cu mai multă ușurință și satisfacție. La modul general terapia ocupațională pune la dispoziție evaluare, tratamente și recomandări în următoarele zone: terapia brațului și a mâînii, mijloace ajutătoare pentru scrisul de mână, informații despre modificări la domiciliu, evaluarea conducătorilor auto și informații privind modificarea vehiculelor, adaptări la munca la domiciliu și gătit, modificări pentru servitul mesei și consumarea alimentelor, modificări pentru computer, adaptarea locului de muncă și a echipamentului aferent, dezvoltarea de deprinderi pentru petrecerea timpului liber, utilizarea scaunului cu rotille manual sau electric, echipamente pentru baie și toaletă și mijloace ajutătoare pentru îmbrăcat și pieptănat.

Din numeroasele domenii ale terapiei ocupaționale vom expune trei, care au o importanță capitală în contribuția la independența pacienților cu SM:

1. Antrenamentul pentru transferuri

Factorul decisiv care face posibilă părăsirea spitalului și întoarcerea acasă a bolnavului cu SM este posibilitatea acestuia de a-și efectua singur

transferul (deplasarea de pe scaun în pat și invers, și în general deplasarea în locuință). Scopul ergoterapeutului este să antreneze pacientul în mediul ospitalier de la domiciliul său. Transferul va depinde și de factori fizici cum ar fi: tulburări de coordonare, pareză și mai ales oboseala, factori care împiedică adesea revalidarea pacienților în SM; în funcție de aceste elemente, i se va face pacientului un antrenament activ de o jumătate de oră în fiecare dimineață (momentul cel mai favorabil al zilei); acest antrenament se face în camera bolnavului, pentru a se apropia cât mai mult posibil de situațiile mediului său normal.

Programul de antrenament propus prezintă în mare, mereu aceeași succesiune: trecerea de la poziția așezat în pat la poziția în picioare; executarea transferului „scaun pe rotile - WC" (studiu important și adesea urgent de realizat); îmbrăcarea și dezbrăcarea; executarea transferului „scaun pe rotile – pat"; mersul cu ajutorul cârjelor în camera sa; urcatul și coborâtul scărilor.

Nu fiecare pacient va urma în mod obligatoriu întregul program, nivelul va depinde de posibilitățile sale, de motivație și de criteriile mediului de la domiciliu. De îndată ce gradul de independență atins permite întoarcerea acasă, ergoterapeutul trebuie să meargă cu pacientul acasă. Aceasta pentru a-i permite să încerce și să aplice tehnicile de transferuri în contextul realității pe care trebuie să le înfrunte pacientul. Cu aceeași ocazie, ergoterapeutul își va da avizul, asupra necesității sau nu, de adaptare a locuinței. E posibil ca o vizită la domiciliu să fie preconizată doar pentru a stabili adaptările necesare în locuință. Ergoterapeutul dispune de diferite elemente, cum ar fi: posibilitățile fizice ale pacientului, resursele de pe piață, normele unei locuințe adaptate. Aceste elemente vor fi puse în balanță împreună cu alte elemente cum ar fi: posibilitățile financiare ale familiei, cooperarea familiei, posibilitățile arhitecturale, dacă familia este proprietară sau chiriașă a locuinței.

2. Adaptarea locuinței este prevăzută mai ales pentru pacienții în scaun pe rotile. Trebuie respectate trei reguli: ușile trebuie să aibă o trecere liberă de cel puțin 80 cm; trebuie remediate diferențele de nivel și amenajarea interioară prevăzută a se face prin degajare la maximum, pentru a permite accesul ușor la bucătărie, baie și WC. Accesul în locuință poate fi un simplu prag, dar și o suită de trepte. Soluția de adaptare poate fi un plan înclinat, dar uneori trebuie să fie construirea unui monolift.

În interiorul locuinței, deseori trebuie adaptate mai multe încăperi. Având în vedere problemele proprii ale bolnavului cu SM și bugetul consistent pe care îl consacrăm în general bolii, se va da prioritate adaptării WC-ului, băii, dormitorului și bucătăriei. Adaptarea va fi posibilă dacă

deschiderea ușii este suficientă și dacă aceasta se deschide spre exteriorul încăperii, va fi nevoie de un spațiu liber în jurul scaunului WC-ului, pentru a efectua menevrele de transfer. În general, va trebui prevăzută plasarea unor bare în locuri precise, în funcție de nevoile pacientului. Adesea este necesar să ridicăm scaunul WC-ului cu mai mult sau mai puțin de 10 cm. La adaptarea băii este esențial ca diferitele instalații să fie accesibile din scaunul pe rotile. Dacă se poate alege, se preferă instalarea unui duș, tradiționalei căzi, care pune mari probleme de transfer. Dacă se dorește să se păstreze cada, soluția poate fi scaunul de baie și niște bare. Spațiul de sub chiuvetă trebuie să rămână liber, pentru a facilita accesul din scaunul cu rotile.

În adaptarea dormitorului este important ca patul să fie ușor accesibil. În general, el este prea jos pentru a efectua transferurile. Pentru a remedia acest lucru, e suficientă prelungirea picioarelor cu niște bucăți de lemn.

La adaptarea bucătăriei trebuie luate în calcul câteva principii importante pentru o persoană care se deplasează și muncește în poziția așezat. Aceste principii sunt: planurile (suprafețele) de lucru vor fi coborâte la o înălțime de 80–85 cm de la sol; sub aceste suprafețe de lucru, vor fi lăsate spații libere, mai ales chiuveta de spălat și sub ușa mașinii de gătit; dulapurile vor fi suspendate, la o înălțime corespunzătoare pacientului. În funcție de fiecare în parte, vor fi găsite alte adaptări specifice.

3. Alegerea scaunului pe rotile este hotărâtă de o echipă compusă din: medic specialist în recuperare, ergoterapeut și un tehnician specialist în scaune pe rotile. Medicul hotărește în funcție de: patologia specifică, prognosticul bolii și morfologia pacientului. Ergoterapeutul desăvârșește alegera în funcție de posibilitățile funcționale ale membrelor superioare și a limitărilor corpului; de distanțele de parcurs și de folosirea în interior, exterior și transport; de accesibilitatea locuinței și a împrejurărilor; de numărul de ore cât pacientul e așezat în scaun; de posibilitățile de transfer și de dorințele familiei și ale pacientului. Scopul urmărit este de a-i oferi maximum de independență. Tehnicianul vede între diferitele tipuri de scaun pe rotile pe cel care convine cel mai bine exigențelor medicului, ergoterapeutului și bolnavului. Dacă se dovedește necesar, se poate lua în considerare probarea, timp de una sau mai multe săptămâni și un antrenament în conducerea scaunului, mai ales pentru scaunul unimanual și pentru cel electronic.

E. Terapia psiho-socială

Terapiile mai noi de modificare a bolii (DMT) pentru SM (Avonex, Rebif, Betaferon, Betaseron și Copaxone) sunt primii agenți prezentați ca având influență directă asupra modificării cursului SM și au anunțat o eră

nouă în tratamentul farmaceutic al bolii. Totuși, în ciuda disponibilității și folosirii acestor agenți, unii pacienți cu SM pot trăi în continuare acutizări, progresia bolii și o calitate săracă a vieții. Procesul de optimizare a tratamentului pe termen lung începe cu o evaluare clinică și psihosocială completă a pacientului, pentru a fi sigur că este candidat potrivit pentru DMT și e gata pentru a începe tratamentul. Cei ce îngrijesc bolnavul trebuie să stabi-lească o relație de încredere și sprijin cu pacientul, de la evaluarea inițială și în continuare. Înainte de a discuta problemele de terapie, îngrijitorul trebuie să facă o evaluare inițială, care să includă: stabilirea percepțiilor pacientului asupra bolii, furnizarea unui diagnostic de bază, răspuns la sentimentele pacientului vis-a-vis de diagnostic, evaluarea cunoștințelor pacientului despre boală, furnizarea de detalii asupra diagnosticului, evaluarea înțelegerii bolii de către pacient. Evaluarea inițială ar trebui să includă și o evaluare completă a factorilor clinici și psihosociali ce pot fi bariere în selectarea tratamentului potrivit și a inițierii lui într-un studiu mai tardiv. Nivelul infirmității pacientului, bolile concomitente, funcțiile cognitive și psihice pot avea un impact semnifi-cativ, atât asupra deciziilor de tratament, cât și a rezultatelor. Deteriorările cognitive, ca dificultate de învățare și amintire a noi informații poate interfera cu abilitatea pacientului de a înțelege rațiunea terapiei și regimul complex de tratament (HOLLAND N. și colab., 2001). Factorii psihosociali ca, disponibilitatea rețelelor de sprijin, resursele financiare, simțul de control al pacientului asupra bolii pot afecta rezultatele și prin urmare trebuie evaluate. Datele au arătat că pacienții cu venituri și nivel educațional mai scăzut și cei cu asigurări private limitate, aderă mai puțin la regimul terapeutic (VOLLMER T.L., 2000). Pacienții care cred că sănătatea e determinată de forțe exterioare aderă mai puțin la tratament decât cei care cred că sănătatea este sub controlul lor (ROTTER J. B., 1966). Totuși îngrijitorii pot ajuta pacienții să se simtă mai în control asupra bolii, asigurându-i că ei participă activ la procesul clinic de luare de decizii și furnizându-le acces la rețeaua de sprijin și resurse financiare.

Îngrijitorul, în colaborare cu neurologul și psihoterapeutul trebuie să se asigure că pacientul e potrivit pentru DMT. Doar educația nu e sufici-entă pentru a permite pacienților să consimtă începerea DMT. Întrebarea obișnuită a pacienților este: „mă simt bine, de ce trebuie să încep trata-mentul?“ Modelul transteoretic de schimbare de comportament este folositor pentru a determina pregătirea pacientului pentru tratament (PROCHASKA J.O. și colab., 1994). Folosind acest model, persoanele cu SM trec prin cinci stadii:

a) precontemplare; b) contemplare; c) pregătire; d) acțiune; e) menținere. În studiul precontemplativ, pacientul nu e conștient sau nu e

preocupat de beneficiile tratamentului cu DMT și neagă necesitatea terapiei. În stadiul contemplativ are în vedere terapia, iar în cel de pregătire e hotărât să o înceapă. În stadiul de acțiune, pacientul este angajat în administrarea terapiei, iar în stadiul de menținere continuă tratamentul nedefinit (HOLLAND N. și colab., 2001). Îngrijitorii pot folosi acest model pentru a determina timpul potrivit pentru a încuraja terapia. Acest scop este pentru a potrivi intervențiile cu stadiul de schimbare a individului. Exemplu, tehnicile orientate spre acțiune, ca demosntrațiile de auto injectare n-ar trebui folosite, dacă pacientul încă doar are în vedere opțiunea tratamentului. În schimb, pacienții, în acest stadiu, au nevoie de informații despre procesul de tratament inițial, beneficii anticipate, posibile efecte secundare. Îngrijitorii trebuie să evalueze și așteptările pacientului în privința tratamentului, înainte de începerea terapiei, deoarece aceste așteptări pot mult să afecteze rezul-tatele generale ale pacientului într-un stadiu tardiv. Un studiu efectuat de LAGENDYK L.F. și colab. (2002) a descoperit că înainte de inițierea tratamentului, cei mai mulți pacienți cu SM acutizată sunt preocupați de eficacitatea medicamentului, oboseala crescută și dacă tratamentul îi va face să se simtă rău. MOHR D.C. și colab. (1999) a descoperit că pacienții care încep tratamentul cu interferon Beta au așteptări de pretratament optimiste nerealiste. Acei pacienți care și-au menținut așteptările nerealiste, în ciuda intervențiilor educaționale legate de terapie au aderat mult mai puțin la terapie, decât pacienții cu așteptări mai realiste. Nonaderența la un tratament eficient va avea un impact negativ asupra beneficiului obținut prin tratament. Deci, sprijinul direct al îngrijitorului pentru stabilirea de așteptări realiste înainte de selecția și inițierea tratamentului poate ajuta asigurarea aderenței la tratament într-un stadiu mai târziu și deci promovarea în care beneficiile tratamentului nu sunt imediat evidente. Chiar dacă pacientul nu este încă gata să înceapă tratamentul, trebuie elaborat un plan individual de îngrijire, în colaborare cu pacientul și familia sa. Acest plan trebuie să fie flexibil, dinamic și să răspundă la nevoile schimbătoare și la nivelul de pregătire al pacientului și familiei sale. Obiectivul primar al evaluării inițiale și al selectării pacientului în studiu de îngrijire este să se asigure că pacientul este potrivit și gata să selecteze și să înceapă tratamentul. Asigurând pregătirea pentru tratament înainte de selectarea terapiei, îngrijitorul crește posibilitatea de optimizare a tratamentului într-un stadiu mai târziu. Mai mult, probelmele culturale, de stil de viață, financiare vor avea un impact asupra deciziei de tratament și deci ar trebui evaluate minuțios înainte de selectarea tratamentului. Obiectivul acestor evaluări este asigurarea că regimul de tratament corespunde cu stilul de viață al pacientului și valorile lui culturale. Costul DMT va afecta de asemenea decizia de tratament. Cunoașterea

resurselor și serviciilor financiare poate ajuta pacientul să obțină o mai mare independență financiară, deci îngrijitorii ar trebui să îndrume pacienții și familiile lor spre programe de sprijin financiar legate de guvern, de comunitate (THE CANNDIAN MS NURSES'NETWORK, 2000).

Pacientul ar trebui încurajat să colaboreze deplin cu neurologul și îngrijitorul în procesul de luare de decizie pentru tratament (LANNON S. L., 1997). Unii chiar se bazează pe îngrijitor sau neurolog pentru a lua decizia corectă. Ca educator al pacientului, îngrijitorul joacă un rol foarte important în furnizarea de informații obiective și complete asupra fiecărui DMT și în asigurarea că pacientul primește cel mai eficient tratament posibil, bazat pe necesitățile sale individuale. Înainte de selectarea tratamentului efectul fiecărui DMT asupra acutizării și pogresiei bolii ar trebui discutate. Pentru informații mai detaliate, îngrijitorul trebuie să consulte literatura împreună cu pacientul, sau să-l pună pe acesta în legătură cu neurologul. Cunoștințele asupra DMT ale pacientului obținute din surse exterioare vor afecta de asemenea deciziile de tratament. Deci, este important a se evalua cunoștințele pacientului.

Un alt factor important este filozofia tratamentului echipei de îngrijire. În ciuda dovezii că tratamentul timpuriu și susținut cu DMT are un semnificativ efect pozitiv asupra procesului bolii, unii medici continuă să creadă că majoritatea pacienților au un curs benign al bolii și deci întârzie prescrierea terapiei, până când boala avansează (HOLLAND N. și colab., 2001). Un studiu a arătat că mai mult de 60% din pacienți care și-au întrerupt tratamentul, au făcut-o pentru că li s-a spus de către medicul lor (HADJIMICHAEL O. și colab., 1999). Scopul principal în educația pacientului și instruirea pentru autotratament este ca pacientul să fie împuternicit (prin cunoștințe) să-și asume responsabilitatea de a-și conduce boala. De asemenea, educația nu se încheie odată ce pacientul a învățat să-și auto-administreze terapia. Îngrijitorul joacă rolul central în acest proces educațional pe termen lung.

Spre deosebire de modelul tradițional de învățare care stabilește obiective educaționale în concordanță cu materialul de învățare predeterminat, modelul psihoeducațional cere pacienților și familiilor lor să se implice activ în stabilirea scopurilor și obiectivelor educației ca și a procesului educațional însuși. Perspectiva celui ce învață este determinată înainte ca învățarea să înceapă (HALPER J. și colab., 1997). Modelul permite evaluarea continuă a înțelegerii de către pacient a efectelor secundare anticipate și a priceperii sale în procesul de injectare (HALPER J. și colab., 2001). Îngrijitorii SM ar trebui să-și evalueze propria eficiență ca educatori și să-și instruiască pacienții să-și auto-evalueze învățarea, ceea ce îi ajută să-și stăpâneacă boala.

Redăm mai jos strategiile pentru educația efectivă a pacientului după GOODIN E.M. și colab., (2002) publicate în Raportul Subcomitetului Academiei Americane de Neurologie și Consiliului SM pentru Ghiduri Clinice practice.

Ca strategie inițială a îngrijitorului – este să furnizeze informații într-o manieră concisă și clară. Aceasta duce la creșterea înțelegerii informației de către pacient, reduce anxietatea pacientului cu privire la terapie.

Îngrijitorul trebuie să furnizeze un mediu relaxant și confortabil pentru învățat. Aceasta minimalizează distragerea atenției de la învățat, crește înțelegerea informației de către pacient, scade anxietatea pacientului cu privire la terapie. Deasemenea minimalizează frica asociată bolii și autoinjectării terapiei. Ajută la identificarea barierelor aderenței la tratament și astfel facilitează procesul de învățare.

Este necesară folosirea diferitelor varietăți de unelte educaționale (informații orale, scrise, videocasete, fiole, seringi). Pacienții cu SM au unele grade de tulburări cognitive, de aceea instrucțiile trebuie repetate. Pacienții experimentează stress sau frică cu pivire la SM sau terapia injectabilă și pot uita chiar cele mai simple instrucții verbale (KOLTON K.A., PICCOLO P., 1988). De aceea este necesară furnizarea de materiale de învățat prin mai multe mijloace media și mai puțin doar prin instrucții verbale.

Apoi trebuie prezentați pacienții cu succes la învățat și reîmprospătare (pacienți „întăriți"). Astfel, reîntărirea eforturilor va crește simțul de control al pacientului asupra bolii lui și va promova aderența la planul de tratament. Reîntărirea tratamentului și a rezultatelor tratamentului reduc așteptările nerealiste de a fi complet fără exacerbare în cursul tratamentului (LESAUX J. și colab., 1999).

Membrii familiei trebuie implicați în procesul de învățare. Implicarea membrilor familiei în educația pacientului a demosntrat scăderea fricii pacientului cu privire la terapie, învățarea reîntăririi și duce la aderență la tratament (KOLTON K.A. și PICCOLO P., 1988).

Deoarece DMT sunt disponibile doar în formă injectabilă, introducerea acestor terapii cere educarea pacientului și a familiei în legătură cu: tehnica potrivită de auto-injectare, inclusiv mânuirea corectă a medicamentului; selecția locurilor de injectare; managementul efectelor secundare legate de tratament. Scopul principal este asigurarea rezultatelor optime a tratamentului prin asigurarea că pacientul auto-injectează corect și se descurcă cu succes cu reacțiile adverse și reacțiile de la locul injectării. Un prim pas este stabilirea dacă pacientul, îngrijitorul, unul din cei ce au grijă de pacient, va trebui să dea prima injecție. Ideal este ca pacientul să-și facă singur prima injecție, asistat de îngrijitor. Este important ca pacienții să înțeleagă

necesitatea administrării medicamentului așa cum este recoman-dat, mai ales în perioada de titrare și orice schimbare a dozei dă ineficiență tratamentului. Toți pacienții trebuie învățați cu o tehnică sigură, curată de auto-injecție.

Selectarea corectă a locurilor și rotația lor ajută la prevenirea eritemului și posibilei necroze la locul injectării. Îngrijitorul trebuie să revizuiască regulat tehnicile de injectare, locul și rotația locului. Pacientul ar trebui instruit și în legătură cu intervențiile nonfarmacologice și farmacologice, pentru a micșora reacțiile locului de injectare.

Problemele psihosociale ca, starea disforică, absența rețelei de sprijin și preocupare financiară pot avea impact semnificativ asupra rezultatului tratamentului. Simptomele depresiei includ: lipsa speranței, disperare, vină, oboseală, insomnie, ideea de suicid. Indivizii cu SM au o rată crescută de suicid (SADOVNICK A.D. și colab., 1991). Depresia reduce voința și dorința pacientului de a lua medicamentele. MOHR D.C. (1999) a detectat că 41% din pacienți aveau depresie în primele 6 luni de la începerea terapiei și o posibilitate mai mare de a întrerupe terapia, decât cei fără depresie. Ori, întreruperea tratamentului este un factor ce duce la rezultate suboptimale. După administrare de antidepresive și psihoterapie, pacienții își puteau continua terapia (MOHR D.C. și colab., 1997). Pacienții mai pot reacționa negativ la schimbările multiple și pierderile impuse de diagnoză și dizabilitate progresivă (ca pierderea statutului social, financiar, angajare, independență, probleme sexuale, de familie). Mulți pacienți abdică de la responsabilitatea față de sine și sprijinirea lor. Totuși s-a demonstrat că programele de sprijin promovează auto-managementul și aderența și apoi optimizarea tratamentului (MADONNA M.G. și colab. 1999).

Deși aderența la tratament e importantă pentru asigurarea rezultatelor optime de tratament, în unele cazuri, întreruperea tratamentului trebuie făcută, mai ales în situațiile în care răspunsul e suboptim. În monitorizarea aderenței la tratament, îngrijitorul și neurologul ar trebui mai întâi să determine dacă ineficiența tratamentului este răspunzătoare de nonaderență. Îngrijitorul trebuie să colaboreze cu neurologul și pacientul pentru a determina dacă strategiile alternative pot fi implementate sau se cere trecerea la un alt DMT.

Îngrijitorul ar trebui să identifice dacă este prezentă una din posibilele bariere de aderență: valoarea scăzută percepută a tratamentului, lipsa de informație asupra terapiei sau informația greșită, așteptări nerealiste de la terapie, număr și frecvență de medicamente luate curent de pacient, percepția pacientului asupra SM, deficite cognitive, înrăutățirea temporară a simptomelor SM după începerea terapiei, provocările administrării de

medicamente, frica de auto-injecție, dificultăți ce țin de efectele secundare ale terapiei, situații sociale și/sau beneficii culturale ce sunt incongruente cu regimul de tratament, preocupări financiare, mesaje contradictorii de la îngrijitor și lipsa sprijinului profesional.

Pentru a ajuta aderența la regimul eficient de tratament, îngrijitorul ar trebui să ajute pacientul să-și stabilească scopuri realiste pentru terapie și trebuie să-și instruiască pacienții în privința folosirii strategiilor de stăpânire a efectelor secundare legate de tratament.

Mulți pacienți spun că felul în care sunt tratați de îngrijitori are un impact semnificativ asupra faptului de a le urma sau nu sfatul. Așteptările lungi, senzația de a fi grăbit, a nu avea opinii sau timp de a pune întrebări, a se simți patronat și a fi ignorat în luarea deciziilor au un efect negativ asupra relației profesionale cu pacientul și asupra aderenței la medicație (FEUERSTEIN M. și colab., 1998). Un studiu a arătat cea mai înaltă rată de aderență la terapia imunomodulatoare în clinicile unde îngrijitorii erau considerați mai simpatici, unde se promovau relații mai puțin formale cu pacienții. Deci îngrijitorul ar trebui să creeze un mediu în care se încurajează dialogul cu pacienții, iar aceștia se simt în largul lor la discutarea problemelor. Cam 34–57% din pacienții care încep DMT au așteptări optimiste nerealiste de la terapie, aceștia nu prea reușesc când apar efectele secundare (MOHR D.C. și colab., 1998). Îngrijitorul are rol central în realinierea așteptărilor terapeutice nerealiste.

În concluzie, asigurarea rezultatelor optime în tratamentul cu DMT, depinde de câțiva factori: potrivirea pacientului pentru terapie, cât este de pregătit să înceapă tratamentul, eficiența terapiei, educația continuă despre boală, instruirea pentru auto-injecție, managementul posibilelor reacții adverse, funcțiile fizice, cognitive și psihosociale ale pacientului și aderența la un regim de terapie eficient.

Pentru ca un tratament psihosocial să aibă rezultat bun sunt necesare unele legi sociale care să protejeze pacienții cu handicap, între care se numără toți bolnavii cu SM. În acest domeniu a apărut în România, Ordonanța de Urgență 102/1999 privind protecția socială și încadrarea în muncă a persoanelor cu handicap. Această ordonanță este aplicată conform legii Nr. 519 din 12 iulie 2002, votată de Parlamentul României. Guvernul României a elaborat un Plan Național de acțiune 2003–2006 cu privire la Strategia Națională pentru Persoanele cu Handicap din România. În acest Plan Național este prevăzută și elaborarea unei legi de protecție socială care să se alinieze legilor de acest fel din Uniunea Europeană. În acest context, Parlamentul României a elaborat legea nr. 343, din 12 iulie 2004, pentru modificarea și completarea Ordonanței de urgență a guvernului Nr. 102/

1999 privind protecția socială și încadrarea în muncă a persoanelor cu handicap, publicată în Monitorul Oficial, Partea I, nr. 641 din 15 iulie 2004.

În terapia de recuperare a bolnavilor cu SM aportul relaxării este foarte important. Metoda cea mai modernă de relaxare este „Trainingul Autogen“ (terapia prin autosugestie). Pentru ca această tehnică de relaxare să aibă succes sunt necesare trei condiții importante: motivarea pacientului, cel puțin un nivel mediu de înțelegere și absența simptomelor de depersonalizare. Pornind de la observarea comportamentelor, motor, fizic, psihic și social ale pacientului cu SM, putem formula următoarele posibile scopuri pentru punerea la punct a unei terapii de relaxare: a) scopuri somatice, b) scopuri psihosomatice și c) scopuri psihice și psihosociale.

a) Scopurile somatice sunt primare și secundare. Cele primare sunt: diminuarea tonusului muscular, stimularea circulației periferice, regularizarea ciclului respirator și un mai bun control al motricității voluntare. Cele secundare sunt: favorizarea echilibrului și coordonarea mersului, examenele medicale și mobilizările în chinetoterapie să se facă într-o atmosferă mai destinsă, vorbirea să fie mai calmă, mai bine articulată și să sporească rezistența la mers.

b) Scopurile psihosomatice sunt: ruperea cercului vicios angoasă-tensiune durere; eliminarea simptomatologiei neurovegetative, cum ar fi palpitațiile, dispneea, vertijul, durerile pe tubul digestiv, tulburările cerebrovasculare, stressul și durerile psihogene; combaterea tulburărilor de somn datorate anxietății, nesiguranței și tensiunii psihice.

c) Scopurile psihice și psihosociale la rândul lor sunt: generale și specifice. Cele generale sunt: deprinderea de a relativiza, reducerea angoasei, diminuarea hiperemotivității, influențarea pozitivă a sentimentelor de insuficiență, favorizarea atenției și concentrării, reconstituirea și/sau aprofundarea a ceea ce a fost trăit și influențarea favorabilă a noțiunii și ideii de corp. Cele specifice sunt terapiile de susținere la toxicomani, fobici și la cei care au rușine pentru handicapul lor.

Pentru a realiza toate acestea sunt necesare unele tehnici și mijloace de folosire. Concret, acesta înseamnă că trebuie lucrat astfel: asigurarea unei atitudini destinse a corpului, care se poate realiza culcat pe spate pe masa de masaj, pat sau covor; sau așezat într-un fotoliu sau scaun cu rotile, cu ochii închiși.

Urmează: 1. Relaxarea care se face prin decontractare (destinderea) feței (fruntea, ochii, buzele, gura, maxilarele, obrajii și bărbia), relaxarea umerilor, gâtului și cefei, relaxarea spatelui și a burții, relaxarea brațelor și a mâinilor, relaxarea picioarelor. Este necesară atenție la respirație (în special expirație), atenție la ritmul mișcărilor respiratorii, în așa fel ca destinderea să

se facă cu mișcarea de expirație. La fiecare expirație pacientul trebuie să se lase alunecat ca în somnolență, să se legene până la nivelul somnului. Această destindere profundă este primul nivel de atins.

2. Sugestiile de bază în trainingul autogen sunt: senzația plăcută de greutate la nivelul întregului corp, senzația confortabilă de căldură la nivelul întregului corp, care este foarte dificilă de atins la bolnavii cu SM și uneori trebuie înlocuită cu o respirație calmă și regulată.

3. Al treilea nivel de atins este aprofundarea trainingului autogen, când ritmul cardiac trebuie să fie calm, regulat, puternic, respirația să fie calmă și regulată, la nivelul plexului solar să apară o căldură, iar în frunte senzația de rece.

După toate acestea este necesară o evaluare, pentru a verifica dacă mijloacele și tehnicile folosite permit atingerea obiectivelor fixate. Psihoterapeutul trebuie apoi să își evalueaze tratamentul în două moduri diferite și complementare: a) prin observarea directă a pacientului. Aceasta se face căutând în timpul relaxării, posibilele zone de tensiune cum ar fi, încruntarea frunții, bătăile de pleoape, tensiunea buzelor, a maxilarelor, a bărbiei, o respirație neregulată, mișcări în membre, tresărirea pacientului la zgomote neașteptate, observarea modului în care pacientul părăsește relaxarea prin mânuirea membrelor, pentru a vedea stadiul tonusului; b) psihoterapeutul trebuie să informeze cum trăiește pacientul relaxarea, dacă are dificultăți și în ce constau acestea, dacă interferează ceea ce a învățat, în viața cotidiană și în cele din urmă cum vorbește celorlalți pacienți, medicului, îngrijitorului despre relaxarea lui.

Ne vom îndrepta atenția asupra fenomenelor psihologice care sunt importante în tratamentul chinetoterapeutic. Pacientul cu SM care se prezintă la tratament a trecut printr-un proces de profundă schimbare în ideea pe care și-o face despre starea sa de sănătate. Încercările de a-și ameliora starea i-au lăsat, până în prezent, un sentiment de eșec. El vede acum tratamentul chinetoterapeutic ca pe o nouă (și ultimă) tentativă de a-și restabili sănătatea, ca pe o apărare împotriva incurabilității, ca pe o încercare de a-și îmbunătăți confortul. Pentru chinetoterapeut, trebuie să fie clar că unele dintre aceste scopuri sunt realiste, iar altele nu sunt realiste. Datoria lui este să aducă așteptările pacientului, pe cât posibil, cît mai aproape de realitate. Pentru aceasta se propune descoperirea realității cu prudență și în mod progresiv (ținând cont de ceea ce poate suporta pacientul) și plasarea propriilor obiective alături de cele ale pacientului, niciodată în fața celor ale acestuia. Se adaugă propriile obiective, dar se evită substituirea lor, celor ale pacientului.

SM aduce fiecărui pacient mai multe etape ale resemnării. Acceptarea bolii se face printr-o revoluție emoțională care trece prin negare, depresie, agresivitate și care conduce spre o anumită integrare a SM în viață. În majoritatea timpului acest proces nu trece prin stadii strict delimitate și uneori această integrare nici măcar nu este atinsă. Pacienții cu SM trebuie să fie conștienți că în timpul fiecărei schimbări importante, acest proces se repetă în întregime sau parțial și că acest „doliu" (resemnare), după părerea unora, este chiar o condiție necesară pentru a ajunge la o acceptare a problemei. În orice caz, este un proces normal și acesta nu se petrece la un nivel psihopatologic. Doar durata, intensitatea ori fixarea la un anumit stadiu, pot avea un efect de frână pentru pacient. Pentru chinetoterapeut este important să fie conștient de acest proces, căruia i se pot atribui emoții și reacții ale pacientului. Este la fel de important să se cunoască aceste momente, care semnifică în mod frecvent un punct de ruptură pentru pacientul cu SM. Trebuie să ne gîndim aici, mai ales la perioada de diagnostic, la faptul de a ieși cu un handicap vizibil, într-un scaun cu rotile, la încetarea activității profesionale, la o schimbare semnificativă de rol în relația cu partenerul de viață, cu copiii sau cu părinții, la dificultățile de relaționare și sexuale și în sfârșit la o scădere sau la pierderea unei funcții importante. Aceste evenimente solicită în mod deosebit procesul de resemnare.

În tratamentul de chinetoterapie este important să se țină seama, pe cât posibil, de regulile învățării. Tratamentul este facilitat de o relație pozitivă între profesor și elev. Pacientul cu SM într-o relație plină de încredere și încurajare, va îndrăzni mai mult și va încerca noi experințe. Chinetoterapeutul, fixându-și scopuri accesibile, pe termen scurt și punând în valoare rezultatele pozitive, favorizează motivarea pacientului și îl ajută să persevereze. Traducerea rezultatelor în termeni de progrese funcționale se dovedește în cea mai mare partea a timpului modalitatea cea mai eficientă.

Tratamentul de chinetoterapie trebuie văzut ca un tratament de lungă durată. Pentru aceasta, pare util în cazul unor pacienți să se facă perioade de muncă intensă, în timpul cărora cea mai mare energie trece în recuperarea de posibilități, alternând cu perioade de tratament de întreținere în care se rezervă energia pentru a trăi.

SM este o condiție grea de viață. Pacienții care au găsit o modalitate acceptabilă de a trăi cu boala, se disting după următoarele: îndrăznesc să își pregătească un viitor mai dificil, nu se retrag din lumea celor valizi, elaborează alte subiecte de interes decît SM, evoluează spre o viață mai conștientă, bazându-se pe valori fundamentale. Pacientul cu SM cooperant este un optimist moderat, își face planuri de viitor, pe termen mai scurt și are în orice clipă o viață plină.

F. Tratamente în SM aflate în faza de experiment (studii clinice)

Imunoterapiile curente aprobate în SM includ interferonul Beta, galtiramer acetatul și mitoxantrone. Un agent imunoterapeutic în SM poate fi considerat eficient dacă poate preveni o acutizare și mult mai important, progresia bolii. În acest scop efectele interferonului Beta și glatiramer acetatului sunt modeste. Amândoi reduc procesul de acutizare a bolii cu 1/3 (THE IFNB MS STUDY GROUP 1993, 1995; JOHNSON K.P. și colab., 1995). Interferonul Beta s-a dovedit eficient în stoparea progresului SM progresiv secundară (EUROPEAN STUDY GROUP, 1998; GOODKIN D.E., 2000; SPECTRIMS, 2001). Nu este nici o dovadă a eficienței interferonului Beta la pacienții cu SM primar progresivă. Similar cu Interferonul beta și glatiramer acetatul are influență pozitivă pe termen scurt aupra evoluției handicapului din SM (JOHNSON K.P. și colab., 1995, 1998). Imunomodulatorii actuali au fost introduși înainte să le fi înțeles mecanismul de acțiune. Glatiramer acetatul a fost inițial descris ca și un enecefalitogen, care să inducă encefalita alergică experimentală (EAE). În loc să inducă boala, s-a descoperit că inhibă dezvoltarea ei, ceea ce a dus la teste clinice (TEITELBAUM D. și colab., 1971).

Interesul inițial pentru interferonul B s-a bazat pe proprietățile sale antivirale. Ulterior s-a arătat că acțiunea primară a interferonului B este ca agent antiinflamator, care inhibă deschiderea barierei hemato-encefalice.

SM se dezvoltă la indivizii susceptibili genetic, dar și mediul înconjurător influențează boala. Termenul genetic în SM este complex, multe gene contribuie la susceptibilitatea bolii. Cu privire la patogeneză, cunoștințele actuale indică faptul că SM este o boală autoimună mediată de celulele T. Cu toate acestea, alți factori imuni, inclusiv anticorpi, complement, mediatori ai răspunspunsului imun sunt de asemenea implicați. Datele obținute prin RMN, indică faptul că factori, alții decât inflamația, contribuie la leziunile din SM și sunt probabil importanți în dezvoltarea bolii cronice. În prezent nu deținem decât cunoștințe fragmentate despre toate caracteristicile SM, dar două concepte pot contribui la dezvoltarea imunoterapiei:

1. Cunoștințele noastre despre componenta imunologică a SM sunt substanțial mai avansate, decât noțiunile legate de relevanța factorilor intrinseci ai sistemului nervos central (așa încât terapia va face progrese în acest sens);
2. Este mai puțin probabil ca un singur agent terapeutic să fie eficient la toți pacienții și în toate fazele bolii.

Inițierea inflamației și repararea leziunilor SM au loc în mai multe etape. În prezent acest lucru se cunoaște, doar parțial. Demielinizarea inflamatorie în SM implică mecanisme efectoare imunologice, CD4 mielin

specifice + limfocite T (Th1) cu un fenotip proinflamator, care joacă probabil rolul central în inițierea și perpetuarea inflamației sistemului nervos central. Activarea celulelor T mielin-specifice este urmată de migrarea acestora în sistemul nervos central. Odată activate, au abilitatea de a traversa bariera hematoencefalică. În parechim, reactivitatea celulelor T este amplificată de autoantigenele din sistemul nervos central (celule antigen prezente în sistemul nervos central). Rezultatul este poliferarea celulelor T, producerea de citokine, chemokine și creșterea permeabilității barierei hematoencefalice, care conduce la recrutarea unor celule imune variate. Apare un răspuns imun ca urmare a unor mecanisme variate proinflamatorii. În timpul răspunsului proinflamator apare și un mecanism opus și concurent de reglare a inflamației. În unele cazuri, mediatorii răspunsului proinflamator pot fi deasemenea implicați în ruperea țesutului, așa cum este cazul factorului de necroză tumorală (MOALEM G. și colab., 1999). Diminuarea activității lezionale implică nu numai celule imune și mediatorii acestora, dar și celule ale sistemului nervos.

În concluzie, etapele patogenice în SM sunt: 1, activarea mielinei sau a celulelor T specifice sistemului nervos central; 2. aderarea la endoteliul din sistemul nervos central a celulelor T autoreactive proinflamatorii, dechiderea barierei hematoencefalice și migrarea celulelor T, B, monocite/ macrofage prin barieră; 3. amplificarea răspunsurilor intraparenchimatoase mediate celular și umoral și activarea celulelor cu rol de antigen; 4. stadiul efector al bolii cu infuzia oligodendrocitelor, a tecii de mielină și a axonilor.

Imunoterapia de viitor poate fi subdivizată în trei sbgrupe. Primele sunt terapiile antigen specific care țintesc celulele T mielin specifice. A 2-a clasă de terapii se referă la agenți care s-au dezvoltat în SM pe o țintă specifică. A 3-a clasă sunt imunoterapii cu largă acțiune imunomodulatorie. Ele prezintă interes datorită efectelor lor asupra demielinizării infalamtorii pe nivele multiple.

Imunoterapiile antigen specifice sunt terapiile cele mai puțin agresive și potențial curative. Ele elimină celulele T autoreactive și anticorpii sau restabilesc toleranța imună. Deși imunologii sunt intrigați de această idee, trebuie avut în vedere unele condiții prealabile. Celulele T autoreactive la antigeni din sistemul nervos central există în populația sănătoasă ca și în populația cu SM. Totuși, celulele T autoreactive la indivizii neafectați sunt nonpatologice deoarece sistemul imun normal menține auto-toleranța. Ca și în alte boli de autoimunitate mediate de celulele T, populația de celule T autoreactive la pacienții cu SM este extinsă, fie pentru că ele au fost activate de mediu, ca infecții virale care au cauzat activarea imunității și prin urmare distrugere de țesut nervos, fie pentru că mecanismele de reglare au căzut.

Restabilirea auto-toleranței cere cunoștințe despre, care sunt antigenii relevanți țintă la pacienți, individual. Eliminarea efectorului autoreactiv ar putea fi prevăzut, sau populațiile de celule T ar putea fi reduse la tăcere prin mecanisme de echilibrare. Este imposibil de acoperit toate strategiile potențiale aici, dar acest lucru poate fi obținut printr-o combinație. Una este reducerea de energie, unde celula T este indusă într-o stare de irresponsabilitate la antigen. Alt mecanism de obținere a toleranței este prin deleție (ștergere). Acest lucru are loc fie prin eliminarea celulei T autoreactivă, de către alte celule T, fie prin moartea celulară activ indusă, unde expunerea la antigen în stare de activare are ca rezultat apoptoza celulei T autoreactive. Un al 3-lea mecanism este prin inducerea supresiei, care se referă la inducerea terapeutică de celule T cu funcții imunoreglatoare, care sunt specifice pentru aceleași, sau pentru versiuni ușor diferite de autoantigene, care sunt țintite de celulele T patogene.

O metodologie de a induce toleranța vizează generarea de celule T reglatoare, care recunosc și șterg sau suprimă celulele T patogene. Analog cu vaccinarea împotriva agenților infecțioși, acest lucru poate fi teoretic obținut prin imunizarea directă cu celule T patogene. În acest stadiu, celulele T specifice pentru una din componentele majore din mielină și autogene candidate în SM, proteina de bază din mielină (proteina bazică mielinică), poate fi folosită ca agent de vaccin.

Vaccinarea a fost eficientă în modelele EAE care au fost induse cu proteină bazică mielinică (BEN-NUN A., 1981). Toleranța poate apărea prin deleția (ștergerea) celulelor T specifice MBP (proteină bazică mielinică), mediată prin lipsă de CD8 + cellule T anti-idiotipice (LIDER O. și colab., 1988; LOHSE A.W. și colab., 1989; MEDAER R. și colab., 1995; ZHANG J. și colab., 1993).

Un raport mai recent asupra probei fazei II de vaccinare a SM acutizată-remisivă și a SM progresiv secundară arată că pacienții cu celule T-MBP specifice au demonstrat o epuizare a celulelor T autoreactive MBP specifice, în urma vaccinării (ZHANG J. Z. și colab., 2002). Nu s-a raportat scăderea ratei de recidivă anuală în subgrupul cu pacienți cu SM RR. Studiul nu a arătat o schimbare la nivelul leziunilor vizualizate cu ajutorul RMN gadolinium sau o schimbare în progresie, măsurată cu ajutorul scalei EDSS.

Într-un alt studiu pentru reinducerea toleranței s-a făcut vaccinare cu peptide derivate din receptorii celulari T (TCR) ai celulelor T autoreactive. Peptidele au fost concepute pe baza secvențelor TCR în regiunile determinante complementar (CDR) 2 și 3. Acestea sunt regiuni ale TCR care contractează complexul de molecule antigen, leucocite umane (HLA) și peptidele prezente pe suprafața celulei ce prezintă antigen. Aceste regiuni

TCR sunt reprezentate fie de grupuri de clone celulare T, care aparțin anumitor regiuni variabile TCR (CDR2), fie sunt specifice pentru o singură populație de celule T clonotipice (CDR3). Deci ne putem aștepta ca populațiile de celule T reglatoare să fie specifice pentru un grup de celule T sau unei clone specifice de celule T.

Interesul pentru acest studiu provine din rapoartele cu privire la faptul că pacienții cu SM pot avea o suprareprezentare de anumite familii TCR VB. Imunizarea cu TCRVB (CDR2) și peptide CDR3-derivate în modele EAE a arătat ameliorarea bolii (HOWELL M.D. și colab., 1989; KUMAR V. și colab., 1995). Teste clinice recente la pacienții cu SM cu privire la imunizarea cu peptide VB au demonstrat epuizarea celulelor T țintă precum și inducerea de cytokină imunomodulară IL-10 (MORGAN E.E. și colab., 2001). Totuși, în cel mai recent studiu de fază II nu s-a evidențiat un rezultat eficace la nivelul leziunilor RMN gadolinium (KILLESTEIN J. și colab., 2002). În ciuda rezultatelor promițătoare în modelul EAE, cu celule T sau vaccinarea cu peptide TCR, folosirea acestei modalități in SM rămâne neclară. Spre deosebire de modelul EAE, care este indus cu un antigen cunoscut și mediat de o populație de celule T cu un grad limitat de diversitate față de specificitatea antigenă și expresia TCR, natura autoantigenilor în SM este înțeleasă parțial. În cazul vaccinării TCR VB, rezultatele de la animale imunizate în laborator, cu folosirea restricționată TCR pot fi dificil de comparat cu populația umană, unde se poate observa o gamă mai diversă TCR, chiar și dacă ne focalizăm pe celulele T mielin-specifice la pacienții cu SM (AFSMAR G și colab., 1998; BEN-NUN A. și colab., 1991; GIEGERINCH G. și colab., 1992).

Liganzii de peptide alterate (APL) au fost concepuți să semene cu auto-peptidele specifice, dar cu substituție de aminoacizi în punctele de contact TCR definite. În experimentele în vitro și în studiile EAE s-a demonstrat că APL au potențial să modifice răspunsul celulelor T la peptidele native, fie prin antagonism TCR (blocând răspunsul celulelor T la peptidele native, prin agonism parțial (unde doar câteva funcții ale celulelor T sunt activate), fie prin supresia „bystander“ (NICHOLSON L. B. și colab., 1995; 1997, YOUNG D. A. și colab., 2000). Ultimul mecanism este cel mai atractiv, deoarece implică faptul că imunizarea cu APL va fi activată ori de câte ori are loc distrugerea de mielină și prezentarea de auto-antigeni din sistemul nervos central, având ca rezultat reglarea în jos sau blocarea activării celulelor T patogene. Bazat pe datele din studiile pe animale, un APL a fost conceput să semene cu peptidul uman imuno-dominant MBP (83-99). S-au efectuat 2 trialuri de fază II folosind aceleași APL. Ambele au fost oprite prematur datorită recțiilor de hipersensibilitate la unul și exacerbarea bolii

la celălalt. Totuși, aceste teste au demonstrat puncte importante. Studiile imunologice în testul cu doză mai mare de APL au demonstrat o legătură între exacerbarea bolii și extinderea celulelor T (83-99) MBP activate.

Aceste studii au furnizat o dovadă puternică asupra faptului că autoimunitatea împotriva componentelor mielinice în SM este condusă de celulele TCD4+mielin specifice cu fenotip Th1 (BIELEKOVA B. și colab., 2000). În trialul precedent de fază I ca și trialul multicentric de fază II, doze mai mici de APL au arătat o tendință spre reducerea inflamației, demonstrată RMN și inducere de celule T APL specifice cu fenotip imunomodulator Th2 (KAPPOS L. și colab., 2000; CROWE P.D. și colab., 2000). Deși aceste date sunt preliminare, ele sugerează că imunizarea cu APL poate produce supresie „bystander" in vivo la pacienții cu SM. Este nevoie de studii care să identifice cele mai sigure și mai eficiente doze de APL.

Glatiramer acetatul a fost conceput pentru a semăma cu MBP și poate fi considerat în parte o terapie antigen specifică. Mecanismele sale de acțiune sunt continuu definite și pot include inducerea de celule T glatiramer acetat specifice, care interferează cu MBP și acționează prin supresie „bystander" (CHEN M. și colab., 2001; NEUHAUS O. și colab., 2001). Alte mecanisme sunt: interferența glatiramer acetat cu legătura peptidică și astfel prezentarea inhibiției antigen prin deblocarea legăturii restrictive HLA de MBP și alți antigeni legați de mileină; secreția de factori neurotrofici precum factorii neurotrofici derivați din creier; antagonismul TCR (FRIDKIS-HALELI M. și colab., 1994; ZIEMSEEN T. și colab., 2002; AHARONI R. și colab., 1999). Glatiramer acetatul este un copolimer de acid glutamic, alanină, lizină, și tirozină într-o proporție predefinită și într-o ordine aleatorie, conceput în urmă cu 30 ani. Există interes în generarea de noi copolimeri aminoacid, sau peptide cu eficiență crescută. Un raport recent a arătat că patru copolomeri aminoacizi bazați pe MBP (85-99), dar diferiți de glatiramer acetat, aveau afinități mai mari pentru HLA-DR2. Copolimerii au fost mai eficienți în ameliorarea bolii EAE (FRIDKIS-HARELI M. și colab., 2002). În prezent se investighează noi copolimeri sau peptide.

O altă terapie specific antigenă, în dezvoltare, este covaccinarea cu DNA incodat cu unul sau mai mulți auto-antigeni; singură sau în combinație cu DNA incodat pentru o citochină imunoreglatoare cu interleuchina 1L-4 (GAREN H și colab., 2001). Într-un raport recent folosind model EAE, au fost vaccinați șoareci cu IL-4-DNA incodat, având ca rezultat producerea locală de 1L-4.

Inducerea de EAE prin imunizare cu proteină proteolipidică (PLP-139-151) a fost atenuată când animalele au fost covaccinate cu IL-4 DNA și cu DNA incodat (139-151) singur. Celulele T izolate care erau reactive la

PLP (139-151) au demonstrat o trecere spre fenotip Th2. Efectele benefice cereau covaccinarea cu IL-4 DNA incodat și cu peptidă mielinică, care necesită nivel înalt de IL-4 în micromediul APL cu autoantigeni prezenți la celulele T.

Daclizumab este un anticorp specific monoclonal murinic umanizat pentru subunitatea á (alfa) a receptorului IL-2. Receptorul IL-2 este factorul major de creștere exprimat de limfocitele T activate CD4+. Medicamentul a demosntrat eficacitate și este aprobat pentru folosirea în transplant renal, pentru prevenirea rejecției alografei Th1 (VINCENTI F. și colab., 1998). Este în desfășurare un trial de fază II cu daclizumab la pacienții cu SM, cu efect asupra leziunilor RMN gadolinium. Daclizumab a fost administrat pacienților care n-au răspuns la tratamentul cu interferon Beta, ca terapie suplimentară, în timp ce ei continuă tratamentul cu interferon Beta. Tratamentul este foarte bine tolerat și a dus la o reducere semnificativă a leziunilor RMN cu creștere de gadolinium în cursul fazei de tratament. Există o creștere gradată a leziunilor în timpul fazei post tratament și o descreștere semnificativă la acei pacienți care au reintrat în tratament cu daclizumab ca monoterapie. Investigațiile curente vizează mecanismul de acțiune al acestui medicament în SM. Deja sunt intenții de a produce un preparat pe nume Zenapax.

Natalizumab este un alt anticorp monoclonal anti 4 Beta integrina, care acționează la nivelul barierei hematocerebrale. Leziunile din SM sunt caracterizate de celule T autoreactive și alte celule imune, ca celule B și monocite ce intră în sistemul nervos central. Mecanismul transmigrării barierei hemato-cerebrale a fost examinat în detaliu pe modele animale. S-a stabilit că celulele T autoreactive care intră în creier trebuie activate și exprimă un set de molecule de adeziune care le permit să interacționeze cu celulele endoteliale din bariera hemato-cerebrală (Von. ADRIAN V.M. și colab., 2003).

Natalizumab (pregătit și într-un preparat munit Tysabry și altul Antegren) este un agent care a fost conceput să acționeze în acest stadiu de dezvoltare a leziunilor de SM. Natalizumab este un anticorp monoclonal umanizat care leagă și inhibă activarea adeziunii celulare, mediate de alfa 4 integrin. Urmărind migrarea celulei T inhibitoare prin bariera hemato-cerebrală s-a constatat în modelele EAE o inhibare a acestei migrări după natalizumab. Astfel, natalizumab a fost folosit în faza II placebo controlată într-un trial, la pacienții cu SM (TUBRIDY N. și colab., 1999). Studiul s-a desfășurat pe perioadă scurtă (8 săptămâni de tratament), în care s-au administrat două doze de natalizumab. În privința rezultatului primar se poate spune că s-au redus leziunile RMN în creștere (mărire) în primele 12

săptămâni de după tratament, dar nu și în următoarele 12 săptămâni. Rezultatele au sugerat un salt în activitatea bolii, ca urmare a înlăturării blocadei de alfa 4 integrin. Rezultatele încurajatoare ale primului trial au condus la un altul de fază II, multicentric randomizat placeo-dublu orb placebo-controlat pe o perioadă mai lungă de tratament (MILLER D.M. și colab., 2003).

Pacienții cu SM RR sau SM SP au primit fie placebo, fie una sau două doze de natalizumab pe o perioadă de tratament de 6 luni. Leziunile RMN cu creștere de gadolinium din creier au servit ca primă măsurătoare a rezultatului și au fost semnificativ reduse cu aproximativ 90%. Rezultatul secundar de acutizare pe perioada tratamentului s-a îmbunătățit în comparație cu placebo. Unii autori ca TUȚĂ S. (2002) afirmă că rezultatele au fost superioare chiar interferonilor Beta. Se află în faza de terminare studii de fază III (AFFIRM și SENTINEL) pentru demonstrarea efectului acestui medicament. Primul studiu administrează 300 mg natalizumab o dată la 4 săptămâni la 600 pacienți cu SM, iar al doilea studiază la 1.200 pacienți efectul natalizumab asociat cu Avonex. Se apreciază leziunile RMN cu și fără constrast, progresia handicapurilor, rata puseelor și starea de bine a pacienților.

După BĂJENARU O. și colab. (2004) administrarea preparatului se face intravenos o dată pe lună, singur sau în combinație cu Avonex, în formele de SM RR, iar beneficiile constau în scăderea numărului de pusee și al numărului de noi leziuni RMN captate de gadolinium.

Companiile de medicamente oferă rezultate pentru tratamentul cu Antegren (natalizumab) în forma recurent remisivă a SM, în timp ce așteaptă decizia FDA (Forul American de aprobarea utilizării medicamentelor).

Informațiile oferite în 8 Noiembrie 2004 de biroul de presă al Biogen Idec (Cambridge, Massachusetts) și al Corporației Elam (Dublin, Irlanda) arată primele date din analiza de un an a studiului clinic AFFIRM al anti-corpului monoclonal natalizumab (Antegren) pe un grup de 942 de indivizi bolnavi de SM. Datele au fost prezentate în timpul unei întâlniri a cercetătorilor implicați în studiul clinic al Antegrenului în SM. Aceste date fac parte dintr-un dosar care se află în prezent la Administrația Americană de Alimente și Medicamente, pentru a aproba utilizarea sa în SM.

Potrivit acestor informații, în primul an al studiului continuu de 2 ani al Antegrenului contra placebo orb, participanții la tratamentul activ au arătat o reducere cu 66% a ratei de recidivă. În plus, toate celelalte date au susținut rezultatul pozitiv al studiului.Tratamentul este sigur și a fost bine tolerat. Cele mai comune efecte secundare au fost, dureri de cap, dureri de încheieturi și stări de vomă. Apariția de infecții a fost similară la cei care au luat Antegren și la cei cu placebo.

Un test clinic („SENTINEL“) folosind Antegren adăugat la interferonul beta-1a (Avonex) de la Biogen Idec este în curs de desfășurare, iar datele din primul an sunt tot la FDA.

Spre deosebire de alte medicamente aprobate pentru tratarea SM, Antegren este un anticorp monoclonal care este administrat lunar prin perfuzie în venă. Este făcut să interacționeze cu mișcarea celulelor imunitare din sânge, care pot cauza dereglări a barierei hemato-cerebrale din creier și măduva spinării. Antegren blochează mișcarea acestora prin lipirea de proteina alpha 4-integrin, o proteină de pe suprafața celulelor imunitare T, care le permite acestora să treacă de bariera hemato-cerebrală. Acest lucru a fost studiat inițial pe animale, inclusiv studii susținute de Societatea Națională de SM din SUA, arătând că anticorpii monoclonali pot bloca mișcarea celulelor imunitare și pot astfel ameliora boala. Aceste studii au dus la studiile pe oameni care se desfășoară în prezent.

Un test anterior de 6 luni al Antegren-ului în SM recurent remisivă a sugerat că medicamentul a fost bine tolerat, a prevenit leziuni noi și a redus numărul de recurențe. În studiul AFFIRM curent, Antegren este comparat cu placebo într-un studiu controlat și aleator implicând 942 de participanți din America de Nord, Europa, Australia și Noua Zeelandă. Potrivit comunicatului de presă companiile anticipează că rezultatele de 2 ani vor fi disponibile în prima jumatate a anului 2005.

FDA susține o verificare rapidă a medicamentului Antegren, bazată pe datele obținute în primul an, recunoscând seriozitatea bolii. Studiile AFFIRM și SENTINEL cu o durată de 2 ani colectează în continuare date atât în legatură cu rata recidivelor cât și despre progresul disfuncționalităților, măsurate pe scala EDSS.

În baza procedurilor de verificare accelerate care guvernează FDA, o decizie privind datele adunate în timp de un an, în testele cu Antegren, este așteptată pâna cel tarziu, în Noiembrie 2004. Dacă FDA consideră că datele pe care le-au verificat privind siguranța și eficiența sunt acceptabile, acest lucru poate duce la aprobarea comercializării medicamentului Antegren pentru formele recidivante ale SM, astfel apărând al șaselea medicament pentru tratarea SM.

Mai multe informații vor fi disponibile imediat ce FDA își va definitiva analiza și datele vor fi cunoscute de publicul larg.

Anunțarea primelor rezultate a unuia dintre studiile clinice realizate cu Antegren, pentru formele recidivante de SM reprezintă importante știri pentru cei bolnavi de SM. Dacă aceste rezultate vor fi susținute de FDA în procesul de verificare început, înseamnă că în scurt timp, un nou tratament va fi disponibil.

Tot din clasa anticorpilor monoclonali fac parte și alentuzumab-Campath 1 (anticorp monoclonal anti limfocite T) și rituxumab – Ritoxan (anticorp monoclonal anti limfocite B) care se află în studii clinice și RMN.

Alentuzumab este un anticorp monoclonal umanizat sau Campath 1H. Acesta epuizează limfocitele T și B, monocitele și macrofagele. S-a raportat o descreștere semnifivativă a leziunilor RMN cu creștere de gadolinium pe parcursul celor 18 luni, care au urmat tratamentului (PAOLILLO A. și colab., 1999). Studiul a mai reflectat că 1/3 din pacienții ce au primit tratament cu alentuzumab, au dezvoltat tiroidită autoimună Graves (COLES A.J. și colab., 1999).

Un alt agent care acționează la nivelul barierei hematocerebrale este minocyclina. Matrix metaloproteinazele (MMPs) se produc ca urmare a inflamației și contribuie la degradarea membranei bazale. Acest pas este necesar pentru transmigrarea limfocitelor T activate prin bariera hematocerebrală.

Minocyclina este un derivat semisintetic al tetraciclinei, fiind bine tolerat în administrarea orală. Are numeroase efecte imune care ameliorează SM. Inhibă matricea metaloproteinazei, activitatea a nitric oxid sintezei, a factorului de necroză tumorală, inhibă proliferarea microglială indusă de glutamat și are efect asupra celulelor T1 helper și T2 helper, care sunt deviate imun (BRUNDULA V. și colab., 2002). Tratamentul cu minocyclină scade severitatea clinică și patologică a EAE prin inhibiția inflamației sistemului nervos central, demielinizării și activității microgliale (POPOVIC N. și colab., 2002).

Fosfodiesterazele (PDE) sunt o familie de enzime care degradează adenozina intracelulerâ, 3', 5' ciclic monofosfat (CAMP) sau guanozina 3', 5' ciclic monofosfat (ESSAYAN D.M. și colab., 2001). Din cele 11 familii PDE, PDE 3 și 4 sunt predominant exprimate în celulele immune și izoformele, PDE 4 sunt de asemenea puternic exprimate în creier. Inhibitorii de PDE4 au proprietăți imunomodulatorii complexe, incluzând inhibiția proliferării celulei T antigen mediată și reglarea în jos a citochinelor Th1 și sporesc producția de citochine Th2 (SOMMER N. și colab., 1997; EIGLER A și colab., 1998; LACOUR M. și colab., 1994). Aceste efecte imunomodulatorii au fost demonstrate la oameni și au arătat predilecția pentru o trecere de la Th1 la Th2 (EKHOLM D. și colab., 1997; PETTE M. și colab., 1999; BIELEKOVA B. și colab., 2000). În modele EAE, inhibitorii PDE4 au ameliorat boala (SOMMER N. și colab., 1995; ROTT O. și colab., 1993; GENAIN C. P. și colab., 1995). Sunt în desfășurare studii asupra inhibitorilor PDE4, Rolipram și Mesopram în SM.

La fel ca inhibitorii PDE, salbutamolul afectează nivelele intracelulare de AMPc, deşi printr-un alt mecanism diferit şi îndreptat spre un compartiment intracelular, specific precum inhibitorii PDE4. În modelele EAE salbutamolul suprimă boala (CHELMICKA – SCHORR E. şi colab., 1982; MUTHYALA S. şi colab., 1995). Studiile iniţiale asupra pacienţilor cu SM sugerează că salbutamolul poate induce o trecere spre un model Th2 de citochină în celulele periferice sanguine mononucleare (MAKHLOUF K. şi colab., 2002). Se mai cercetează efectele sale imunologice.

Au mai prezentat interes inhibitorii de 3 hidroxi – 3 metilglutaxil coenzimă A reductaza (HMG-CoA), în studii ce arătau că pacienţii care au primit o statină în timpul transplantului cardiac, au avut o descreştere a ratei de rejecţie, care nu se atribuia schimbărilor în nivelul de colesterol (KOBASMIGAWA J.A. şi colab., 1995). S-a demonstrat apoi că lovastatin influenţează favorabil EAE la şobolani, printr-un număr de mecanisme diferite (STANISLAUS R. şi colab. 1999). Un studiu recent a arătat că inhibitorul HMG-CoA reductazei, atarvastatina a ameliorat boala şi a indus o trecere a celulelor T autoreactive de la Th1 citochine la Th2 citochine (YOUSSEF S. şi colab., 2002). În plus s-a arătat că atarvastatina are efecte asupra celulelor antigene, cu inhibare a moleculelor costimulatorii. Statinele au şi efect benefic prin inhibarea producerii de mediatori neurotoxici ca TNF-alfa şi a sintezei de oxid nitric, precum şi efecte la nivelul barierei hematocerebrale, reglând în jos expresia chemochine şi inhibând MMP-9 (PAHAN K. şi colab., 1997; WONG B. şi colab., 2001; ROMANO M. şi colab., 2000; WEITZ–SCHMIDT G. şi colab., 2001).

Cel mai eficient mod de a stopa leziunile de SM şi cel mai dificil este afectarea paşilor dezvoltării leziunii. Folosirea imunoglobulinei intravenoase (I.V. IG) în SM a fost investigată în câteva teste. Mai recent interesul IVIG a fost direcţionat spre posibilul mecanism de acţiune în studiul efector al bolii. Un mecanism care se referă la modul în care IVIG poate interfera cu distrugerea de mielină, este prin blocarea receptorilor FC pe monocite (macrofage) şi deasemenea prin blocarea anticorpilor de interacţiunile anti-idiotipice.

Un alt mecanism posibil de acţiune al IVIG a fost arătat în modelul virus Theiler al demielinizării inflamatorie, unde anumite imunoglobuline, s-a arătat că promovează remielinizarea (RODRIGUEZ M. şi colab., 1990; Van ENGELEN B. G. şi colab., 1994; RODRIGUEZ M. şi colab., 1996; ASAKURA K. şi colab., 1998). Testele recente au fost bazate pe ipoteza că IVIG ar putea induce remielinizarea şi ar îmbunătăţi deficitul motor şi nevrita optică (NOSEWORTHY J.H. şi colab., 2000, 2001). Pacienţii însă nu au prezentat îmbunătăţiri la măsurătorile clinice de analiză primară. Deci, autorii au concluzionat că IVIG nu puteau fi recomandate în tratarea deficitelor

neurologice. La analizele secundare a pacienților cu nevrită optică, cei cu boală stabilă sau inactivă au prezentat o tendință de îmbunătățire a funcției vizuale, versus cei cu boală nestabilă sau activă au prezentat o tendință spre declin. O ipoteză înaintată de autori a fost că IVIG pot avea efecte opuse, în funcție de stadiul inflamației-remisie sau activare. Terapia cu IVIG mai prezintă interes datorită efectelor potențiale generale imunosuprimante în SM. Studiile anterioare au sugerat îmbunătățiri în rata acutizării și a leziunilor RMN cu creștere de gadolinium.

Linomidul este un compus care a fost la început conceput prin screening pentru compușii antiinflamatori nonsteroidieni legați chimic. S-a aflat că agentul avea proprietăți multiple imunomodulatoare pentru ameliorarea EAE. Agentul a intrat într-un trial de fază III ca terapie imunomodulatorie generală. Acest test a fost rapid oprit datorită toxicității cardiopulmonare, pancreatice și efecte secundare ca: artralgia, mialgia și edem periferic (NOSEWORTHY J.H. 2000).

BĂJENARU O și colab. (2004) afirmă că linomidul este un imunomodulator ce prezintă un grad de eficacitate în SM progresivă, dar induce un grad crescut de infarct miocardic. Laquinimodul a fost obținut prin modificarea linomidului și se crede că ar fi mai puțin toxic ca acesta.

La fel ca și metotrexatul, leflunomidul este un inhibitor de sinteză de pyrimidină, care are proprietăți imunosupresoare și antiproliferative în bolile autoimune. Trialurile de fază III au arătat, deocamdată, eficacitatea în artrita reumatoidă.

Hormonii legați de sarcină au generat interes ca terapie potențială în SM. Există o reducere semnificativă a ratei acutizării în timpul sarcinii, mai ales în al III-lea trimestru. Estriolul este un estrogen produs de componenta fetală a placentei. Administrarea de estriol în modelele EAE a demonstrat ameliorarea bolii (BEBO B.F. jr. și colab., 2001; KIM S. și colab., 1999). Estriolul poate avea multiple efecte ce conduc la imunomodulare. S-a efectuat un trial de folosire a estriolului la femei neînsărcinate cu SM RR și SM PS (SICOTTE N.L. și colab., 2002). La pacienții cu SM RR, dar nu cei cu SM PS s-a observat o scădere apreciabilă a leziunilor RMN gadolinium. Numărul și volumul leziunilor au crescut în faza post tratament, dar a scăzut iar în faza de retratament (introducerea din nou a tratamentului). Scăderea răspunsurilor Th1 a fost sugerată de atenuarea răspunsurilor de hipersensibilitate de tip întârziat la tetanus și a scăzut interferonul gama în celulele periferice sanguine mononucleare la pecianții tratați.

Doza eficientă de estriol ar putea fi de 8 mg zilnic per os.

Încurajați de unele succese în terapia hormonală a SM, tot mai mulți cercetători studiază efectele tuturor hormonilor asupra SM. Rezultatele obținute le-am putea sintetiza astfel:

1. Estrogenii au rol în proliferarea specifică antigenică a celulelor T, alterează maturația și diferențierea macrofagelor, atenuează răspunsurile de tip hipersensibilitate a ceulelor Th1, scad factorul de necroză tumorală și scad proliferarea celulelor Killer în măduva osoasă;

2. Progesteronul cauzează degranularea mastocitelor, favorizează acțiunea citochinelor Th2, inhibă lapopolizaharidele care induc formarea oxidului de azot (NO) în microglie, și scade factorul de necroză tumorală;

3. Testosteronul scade precursorii limfocitelor B, crește răspunsul la corticosteroizi și modifică răspunsul imun la antigenele mielinice. Se văd deci, efectele bune ale terapiei hormonale, dar trebuie știut că aceste efecte sunt însoțite de creșterea riscului cancerului ovarian , de sân și prostată.

Un studiu multicentric a evidențiat o scădere cu 70% a puseelor SM, în ultimul trimestru de sarcină. Se semnalează ameliorarea simptomatologiei SM în cursul sarcinii. După naștere crește frecvența puseelor cu 85%. Examinările RMN evidențiază reducerea leziunilor gadolinium pozitive cu 70%.

Trebuie amintit aici și influența terapiei cu glucocorticoizi în puls ca tratament cronic, indiferent de frecvența recăderilor. După BĂJENARU O. și colab. (2004) această terapie regulată reprezintă o metodă aflată în curs de evaluare și sunt indicii că ar putea fi o terapie utilă în tratamentul pe termen lung al SM. În forma SM SP, metilprednisolonul administrat intravenos lunar ar ameliora modest progresia invalidității.

O abordare mai drastică a imunoterapiei în SM este transplantul de celule de măduvă hematopoetică, care a generat un mare interes ca terapie potențială în SM. Tratamentul poate fi împărțit în 2 stadii. În primul există protocoluri variabile pentru mobilizarea de celule ale măduvei hematopoetice, ca factor stimulator al coloniei (seriei) granulocitare. Acesta este urmat de tratamentul imunoablativ, care tinde să elimine un răspuns imun disfuncțional (patologic). Protocolul pentru imunoablație este de asemenea variabil, la agenți și grad de ablație, dar scopul general este epuizarea măduvei osoase și celulelor sanguine mononucleare periferice. Al 2-lea stadiu salvează pacientul, furnizându-i celule hematopoetice precursoare, care vor reconstitui sistemul imun și care trebuie să fie tolerante la autoantigenii țintă. Datorită mortalității relativ ridicate și morbidității de la donatorii cu țesut potrivit sau transplantelor alogenice, testele folosesc de obicei celule spinale autologe care sunt colectate în timpul mobilizării. Această procedură se referă la transplantul de celule spinale hematopoetice autologe.

Ideea este de elimina toate celulele T autoreactive și a reașeza sistemul imunitar. Presupunerea este că celulele stem autologe nu vor reconstitui un

sistem imun întrerupt și autoreactiv cum a fost cazul înainte de transplant. Rezultatele recente sunt promițătoare și sugerează că, și componenta inflamatorie este abrogată prin acest procedeu, așa cum s-a demonstrat prin reducrea apreciabilă a noilor leziuni cu creștere de gadolinium după transplant. Totuși, se pare că faza progresivă a bolii la pacienții mai avansați e mai puțin influențată sau chiar deloc, de această procedură.

Cel puțin trei grupuri diferite de cercetători încearcă ca și tratament în SM gravă, transplantul de măduvă osoasă. Ei prelevează celule stem autologe de la pacienții cu SM. Se tratează bolnavul prin chimioterapie și iradiere totală pentru a abla sistemul imunitar bolnav. După aceasta celulele stem sunt injectate bolnavului, pentru a reconstitui un sistem imunitar sănătos.

Pentru nevrita optică retrobulbară se practică în studii, transplantul de oligodendrocite activate. Nu sunt date sigure despre eficacitatea acestui tratament.

Microchimerismul sau schimbarea unor celule materne și fetale este un tratament despre care se discută la timpul viitor.

Deasemenea, tot la viitor se discută despre terapiile genetice. Este vorba de transferul unor gene care codifică proteinele antiinflamatorii sau transferul unor gene care împiedică recunoașterea ca antigene a PMB și MOG.

Pentru tratamentul episoadelor acute severe de demielinizare la pacienții fără invalidare anterioară poate fi folosită plasmafereza. Uneori poate fi folosită cu succes, în cazuri individuale la pacienții aflați sub o terapie cu un imunomodulator, care fac un nou puseu, care nu răspund la corticoterapie (BĂJENARU O. și colab., 2004).

Deocamdată numai în studii, la pacienții supuși transplantul medular poate fi folosit și mycophenolatul.

Liganzii receptorilor activatori de proliferare a peroxizomei (PPAR Liganzi) sunt receptori nucleari de hormoni care reglează diferențele dintre adipocite și transcrierea de gene. Realizează o deviere imună și limfocitele T activate produc mai mulți factori antiinflamatori decât proinflamatori.

Liganzii PPAR orali se administrează și pentru tratamentul diabetului. Au acțiuni multiple: efecte împotriva inflamației microgliale, inhibă celulele T și sporesc expresia genelor mielinice (FEINSTEIS D.L. și colab., 2002). Pioglitazona ca și liganzic previne sau reduce agravarea EAE.

Antagoniștii receptorilor glutamat se folosec în tratamentul SM. Excitotoxicitatea glutamatului este un mecanism de distrugere în SM (WERNER P. și colab. 2001). S-a raportat că riluzolul scade atrofierea măduvei cervicale și leziunile hipodense T1 la pacienții cu SM primar-progresivă (KALKERS N.F., 2002).

Derivații de cannabis sativa (marijuana) prin acțiuni la nivelul receptorilor centrali determină scăderea hipertonie, ameliorarea durerilor, tulburărilor de echilibru, tremorului și au efect favorabil supra funcțiilor cognitive și afective.

Sunt în discuții și experimente multiple strategii de reparare a sistemului nervos central. Aceste strategii constau în administrarea de factori de creștere neuronală, care împiedică degenerarea axonală, stimulează regenerarea tecii de mielină, împiedică distrugerea oligodendrocitelor și stimulează regenerarea tecii de mielină. Acești factori neurotrofici se administrează pentru a sprijini remielinizarea, pentru a păstra și restaura neuronii și oligodendrocitele și pentru a proteja și regenera axonii. Atât factorul neurotrofic ciliar cât și factorul leucemic inhibitor pot diminua EAE.

Ca și stimulatori ai imunității pot fi administrați antioxidanți ca, vitamine din grupul B, vitamina E, vitamina C și coenzima Q10.

Inexistența SM la ecuator se poate explica prin faptul că iradierea solară este permanentă și intensă, ceea ce duce la o mare cantitate de vitamina D în organism, care protejează populația față de SM. Prevalența mică a SM în Groenlanda se explică prin consumul mare de pește bogat în vitamina D.

Femeile care ingeră zilnic 400 u.i. vitamina D (sau mai mult) au risc cu 40% mai scăzut să dezvolte SM, decât cele care nu au acest supliment. Vitamina D este eficientă numai dacă se administrează pe lângă alimente și în suplimente medicamentoase. Deficiența de vitamina D_3 crește susceptibilitatea la EAE. Aceasta este complet prevenită prin administrarea de 1,25-dihydroxyvitamin D_3. De asemenea după apariția primelor semne, administrarea de vitamina D_3 determină incetinirea și dispariția semnelor clinice (MUNGER KL. și colaboratorii 2004).

Administrarea zilnică timp de 2 ani a calciului în doză de 16 mgr/Kg/zi, magneziului 10 mgr/Kg/zi și a vitaminei D.125 micrograme/zi, scade numărul de pusee în SM.Mecanismele posibile sunt: inhibarea limfocitelor Thelper, a producerii de citokine inflamatorii, creșterea citokinelor antiinflamatorii, acțiunea antiproliferativă în mononuclearele din sângele periferic (ACHIRON AY și colab. 2003).

În încheiere dorim să prezentăm un rezumat al trialelor clinice în SM aflate în curs (BLEVINS G și MARTIN R. 2003). Astfel se studiază efectul în SM al următorilor agenți: Albuterol, Minocyclina, transferul de celule stem hematopoetice, anticorpi monoclonali anti CTLA4, Estriol, Imunoglobuline IV IG, interferonii, antagonistul de receptor al IL1 recombinat (anakinra), anticorpi monoclonali anti – CD52 (alentuzumab), anticorpi monoclonali anti – IL2 (daclizumab), anticorpi monoclonali anti 4 integrin (natalizumab),

anticorpi monoclonali anti – CD20 (rituximab), anticorpi monoclonali neutralizanți anti – IL12, mycophenolat mofetil, inhibitori de 4 fosfodiesteraze, simvastatin, imunizare cu celule T cu receptor v, azithromycin și rifampin, valacyclovir, riluzol, transplant de celule Schwann, imunizare cu celule T mielin specifice, leflunomid, etc.

Bibliografie selectivă

1. ACHIRON A. et al. – Alfacalcidol treatment in multiple sclerosis, Clin. Neuropharmaco. 2003; 26(2): 53-58.
2. ACHIRON A. et al. – Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis: effect on relapses. Neurology 1998; 30: 398-402
3. ADMINISTRAȚIA SOCIALĂ COMUNITARĂ ORADEA (ASCO) – Regulament social, 2004; 1-24.
4. AFSHAR G. et al. – Lack of over-expression of T cell receptor Vbeta in myelin basic protein-specific T cell lines derived from HLA-DR2 positive multiple sclerosis patients and controls. J. Neuroimmunol. 1998; 84: 7-13.
5. AHARONI R. et al. – Copolymer 1 acts against the immunodominant epitop 82-100 of myelin basic protein by T cell receptor antagonism in addition to major histocompatibility complex blocking. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999; 96: 634-639.
6. ALAM S.M. et al. – Methyl – Prednisolon in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. J. Neurol. Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 1219 – 1220.
7. ALLEN U.D. et al. – The utility of plasma polymerase chain reaction for human herpes virus – 6 among pediatric bone marrow transplant recipients: results of a pilot study. Bone Marrow Transplant 2001; 28: 473-477.
8. ALLISON R.S., MILLARD J.H.D. – Prevalence and familial incidence of disseminated sclerosis (a report to the Northern Ireland Hospitals Authority on the result of a 3 year survey). Prevalence of disseminated sclerosis in Northern Ireland. Ulster Med J. 1954; 23:Suppl. 2: 91.
9. ALOTAIBI S. et al. – Virusul Epstein – Barr în scleroza multiplă la copii, Rev. JAMA ediția română, 2004; 2; 3: 229-233.
10. ALPEROVITCH A. – Epidemiologie de la sclérose en plaques. Méd. Thérap 1995; 1: 545-548.
11. AMATO P.M., PONZIANI G. – Quantification of impairement in MS: discussion of scales in use multiple sclerosis, 1999; 5;4: 216-219.
12. ANDERSON M. et al. – Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. J. Neurol. Neurosurg Psychiatr. 1994,;57: 897-902.
13. ANTONELLI G. and DIANZANI F. – Development of antibodies to interferon beta in patients: tehnical and biological aspects: Eur Cytokyne Netw 1999; 10: 413-422.
14. ARCHELOS J.J. et al. – The rol of B cells autoantibodies in multiple sclerosis – Ann. Neurol. 2000; 47: 694-706.
15. ARCHIBALD C.J. et al. – Pain prevalence, severity and impact in a climical sample of multiple sclerosis patients. Pain, 1994; 58: 89-93.

16. ARNOLD D.L. et al. – The use of magnetic resonance spectroscopy in the evoluation of the natural history of multiple sclerosis. J. Neurol. Neursurg Psychiatry 1998; 64: S94-S101.
17. ASAKURA K. Et al. – Targetting of IgM Kappa antibodies to oligodendrocit promotes CNS remyelination. J. Neurosci. 1998; 18: 7700-7708.
18. ASCHERIO A. et al. – Epstein – Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. JAMA, 2001; 286: 3083-3088.
19. ASCHERIO A., MUNCH M. – Epstein – Barr virus and multiple sclerosis. Epidemiology 2000; 11: 220-224.
20. BAGERT B. et al. – Cognitive dysfunction in multiple sclerosis – CNS Drugs, 2002; 16(7): 445-455.
21. BALERINI C. et al. – Association of apolipoprotein E. popymorphism to clinical heterogeneity of multiple sclerosis. Neurosci. Lett 2000; 296: 174-176.
22. BALTAG D., POPESCU C.D., IGNAT B., ANDRONIC SIMONA – Rolul potențialelor evocate vizuale și auditive în definirea tabloului lezional din scleroza multiplă. Revista Română de Neurologie; 2003; 2(1):19-24.
23. BARCELLOS F.L. et al. – Genetics basis for clinical expression in multiple sclerosis. Brain 2001; 125: 150-158.
24. BARKHOF F. et al. – Comparison of MR imaging criteria al first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain 1997; 120: 2059-2069.
25. BARKHOF F. et al. – Strategies for optimizing MRI techniques aimed at monitoring disease activity in multiple sclerosis teatament trials. J. neurol. 1997; 244: 76-84.
26. BARNES D. et al. – Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. Lancet 1997; 349: 902-906.
27. BASHIR K. et al. – MS patient management: Optimising the benefits of immunomodulator therapy. Intrenational Journal of MS Care, 2002; suppl: 1-7.
28. BASHIR K., WHITAKER J. – Handbook of multiple sclerosis, Lippincot Williams-Wilkins, 2002; 45-52: 72-117.
29. BASTINELLO S. et al. – Fast spin – echo and fast fluid attenuated inversion recovery versus convetional spin – echo sequences for MR quantifications of MS lesions. Am. J. Neuroradiol. 1997; 18: 699-704.
30. BAUDOIN D. et al. – Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological review of the literature in connection with a case showing fatal dysautonomia. Clin. Neuropath, 1998; 17: 175-183.
31. BĂJENARU O., POPESCU C.D., TIU C., MARINESCU D., IANA GH. – Ghid de diagnostic și tratament pentru scleroza multiplă. Revista Română de Neurologie 2004; 3(3-4): 196-206.
32. BEATT Y. – Cognitive and emotional disturbances in multiple sclerosis. Behau. Neurol. 1993; 11: 189-204.

33. BEATTY W. – Assessment of cognitive and psychological functions in patients with multiple sclerosis: considerations for databasing – Multiple sclerosis 1999; 5;4: 239-243.
34. BEBO B.F. Jr. et al. – Low dose estrogen therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in two defferent inbred mouse study. J.Immunol. 2001; 166: 2080-2089.
35. BECK R.W. et al. – A randomised, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 588-589.
36. BEGOVICH A.B. et al. – Variation in genes regulating the immune system and relationship to disease. In Miller MS, Cronim M. eds Genetic polymorphism and susceptibility to disease. Francis and Taylor 2000; 139-174.
37. BELL J.J., LATHROP M. – Multiple loci for multiple sclerosis. Nature Genet, 1996; 13: 377-378.
38. BENTLEY P.J. et al. – Painful third nerve palsy in MS. Neurology, 2002; 58: 1532-1537.
39. BERGAMASCHI R. et al. – Predicting secundary progression in relapsing – remitting multiple sclerosis: A Bayesign analysis. Journal of Neurological Sciences. 2001; 189: 13-21,
40. BERLEX LABORATORIES – Betaseron product monograph. 2002.
41. BERRY I. et al. – Visualisation IRM des lésions de SEP. Rév. Neurol. 1998; 154: 607-617.
42. BHAGAVATI S. et al. – Detection of human T-cell lymphoma / leukemia virus type 1 DNA and antigen in spinal fluid and blood of patients with chronic progressive myelopathy. N. Engle. J. Med. 1988; 318: 1141-1147.
43. BIELEKOVA B. et al. – Encephalitogenic potential of the myelin basic protein peptide (amino acids 83-99) in multiple sclerosis: results of a phase II clinical trial with an altered peptide ligand. Nat. Med. 2000; 6: 1167-1175.
44. BIELEKOVA B. et al. – Therapeutic potential of phosphodiesterase-4 an inhibitors in TH1-mediated autoimmune diseases. J. Immunol 2000; 164: 1117-1124.
45. BIOGEN INC – Avonex product monograph. 2003.
46. BITSCH A. et al. – Biological markers for multiple sclerosis. Int. M.S. J. 1998; 5: 7-15.
47. BLEVINS G., MARTIN R. – Future immunotherapies in multiple sclerosis. Semin Neurol. 2003;23(2): 147-158.
48. BOITAN MINERVA – Frecvența dinamică, dinamica invalidității și eficiența tratamentului în scleroza multiplă în județul Sibiu. Prezentare orală la „Conferința națională pe teme de scleroză multiplă", Băile Felix 3-5 oct. 2003.

49. BONGIOANNI P., MEVECCI G. – T-cell tumor necrosis factor – alpha receptor binding in patients with multiple sclerosis. Neurology, 1997; 48: 826-837.
50. BORNSTEIN M.B. et al. – A pilot trial of COP1 in exacerbating – remitting multiple sclerosis, N. Engl. J. Med. 1987; 317: 408-417.
51. BRASSAT D. – Indications thérapeutique a visee etiologique (A l'éxception des formes primitivment progressives). Rév. Neurol. (Paris), 2001; 157; 8-9: 1014-1028.
52. BREX P. A. et al. – A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis, N. Engl. J. Med. 2002; 348: 158-164.
53. BREX P.A. et al. – Assessing the risk of early MS in patients with clinically isolated syndromes: the role of follow-up MRI. J. Neurol. Neurosurg Psychiatr, 2001; 70: 390-393.
54. BREX P.A. et al. – Multisequence MRI in clinically isolated syndromes and the early development of MS,Neurology, 1993; 53: 1184-1190.
55. BROADLEY S. et al. – A genome screen for multiple sclerosis in italian falilies. Genes Immun 2001; 2: 205-210.
56. BROCHET B. – Indications thérapeutique lors des poussees de sclérose en plaques. Rev. Neurol. (Paris), 2001;157; 8-9: 988-995.
57. BROD S.A. et al. – Combined therapy with glatiramer acetate (Copolymer 1) and a type I interferon (INF alfa) does not improve experimental allergic encephalomyelitis. Ann. Neurol. 2000; 47: 127-131.
58. BRÖNNIMANN F. – Enquéte sur le réadaptation fonctionelle. SP-ACTUEL, 1993; 1: 12-13.
59. BRUNDULA V. et al. – Targeting leukocyte MMPs and transmigration: minocycline as a potential therapy for multiple sclerosis. Brain 2002; 125. 1297-1304.
60. BRUSAFERRI F., CANDELISE L. – Steroid for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. J. Neurol. 2000; 247: 435-442.
61. BURGERMAN R. et al. – The association of cervical spondylosis and multiple sclerosis. Surg. Neurol. 1992; 38: 265-270.
62. CALLANAN M.M. et al. – Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis, Brain 1989; 112: 361-374.
63. CASANOVA G. – Les troubles urinaires dans la SP. SP –ACTUEL 1993; 1: 3-7.
64. CASQUERO P. et al. – Frequency of multiple sclerosis in Menarca, Baleric Island, Spain. Neuroepidemiology 2001; 20: 129-133.
65. CHABRIAT H. et al. – Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy. Rev. Neurol. 1997; 153: 376-385.

66. CHAMPS study group et al. – MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. Neurology 2002; 59: 998-1005.
67. CHANG A. et al. – Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2002; 17; 346: 165-173.
68. CHAPMAN J. et al. – APOE genotype is a major predictor of long – term progression of disability in multiple sclerosis. Neurol. 2001; 56: 312-316.
69. CHARCOT J.M. – Des scléroses de la moelle épiniere 1868; 41: 554-566.
70. CHARD D.T. et al. – Brain atrophy in clinically early relapsing – remitting multiple sclerosis. Brain, 2002; 125: 327-337.
71. CHATAWAY J. et al. – Multiple sclerosis in sibiling paivs: an analysis of 250 families, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2001; 71: 757-761.
72. CHEN M. et al. – Glateramer acetate induces a T1 biased response and cross-reactivity with myelin basic protein in patients with MS. Mult. Saler, 2001; 7: 209-219.
73. CHIAPPA K.H. – Principles of evoked potentials In: Chiappa KH (Ed). Evoked potentials in clinical medicine. Raven Press. New york, 1990; 1-37.
74. CHOFFLON M. – Recombinant human interferon beta in relapsing – remitting multiple sclerosis: A review of the major clinical trials. European Journal of Neurology 2000; 7: 369-380.
75. CHOFFLON M. – Sclerose en plaques de l'observation de phénomenes immunologiques a l'ebaucher d'une pathogenie et l'espoir de nouveaux traitments. Thése de privat docent, 1993.
76. CHOFFLON M. et al. – Tumor necrosis factor production as a possible predictor of relapse in patients with MS. Eur. Cytokine 1992; 3: 523-531.
77. CHRISTENSEN T. et al. – Characterisation of retroviruses from patients with multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand. 1997; 169: 49-58.
78. CIFELLI A. et al. – Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. Ann. Neurol. 2002; 52: 650-653.
79. CIOCÂLTEU A. – Corticoterapia anilor 2000. Editura Info Medica, 1998:102.
80. CLANET M. – Interferon Beta in the treatament of multiple sclerosis: Do clinical data support the existence of a ceiling effect? Clin. Drug Invest 2001; 21 (4): 307-318.
81. CLANET M. et al. – A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interfon beta-1a in relapsing MS. Neurology 2002; 59: 1507-1517.
82. CLEGG A. et al. – Disease – modifying drugs for multiple sclerosis: a rapid and systematic review – Health Technol. Assess. 2000; 4(9): 1-101.

83. CLIFFORD D.B., TROTTER J.L. – Pain in multiple sclerosis. Arch. Neurol. 1984; 41: 1270-1272.
84. CLINICAL trials of new agents in multiple sclerosis. National Multiple Sclerosis Society, 2001.
85. COBBLE N.D. et al. – Rehabilitation of the patient with multiple sclerosis rehabilitation medicine: Principles and practice Second Edition Philadelphia 1993; 861-879.
86. COFFEY R.I. et al. – Intrathecal baclofen for intractabe spasticity of spinal origin results of a long term multicenter study, J. Neurosung 1993; 78: 226-232.
87. COHEN J. A. et al. – Benefit of interferon beta – 1a on MSFC progression in secondary progressive MS. Neurology. 2002; 59: 679-687.
88. COHEN J.A. et al. – Results of IMPACT, a phase 3 trial of interferon beta – 1a in secondary progressive multiple sclerosis – Neurology, 2001; 56 (suppli): A148 (S120.003).
89. COLE L.et al. – Central nervous system electrophysiology – Rehabilitation Mediciene Principles practice. Ed. 1993; 228-253.
90. COLES A.J. et al. – Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroidit disease in multiple sclerosis. Lancet 1999; 54: 1691-1695.
91. COMI G. – Why to treat early multiple sclerosis. Curr Opin. Neurol. 2000; 13: 235-240.
92. COMI G. et al. – Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. Early treatment of Multiple sclerosis study group. Lancet 2001; 357: 1576-1582.
93. COMI G. et al. – European/Canadian Glatiramer acetate study group. European/Canadian multi-center, double-blind, randomized, placebo – controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging – measured disease activity and burden in patients with relapsing – remitting multiple sclerosis. Am. Neurol. 2001; 49: 290-297.
94. COMPSTON A. – Distribution of multiple sclerosis. In: Compston A et al., editors. Mc. Alpine's multiple sclerosis. Churchille Livingstone; 1998; 63-100.
95. COMPSTON A. – Treatment and management of multiple sclerosis, In MC Alpine's, editor Multiple sclerosis, Churchill Livingstone, 1998; 437-498.
96. CONFAVREAUX C. et al. – Sclerose en plaques et grossesse: aspects cliniques, Rev Neurol. 1999; 155: 186-191.
97. CONFAVREUX C. et al. – Les Sud-Est francais, zone a haut risqué de sclerose en plaques? Press Med. 1987; 16: 622-623.
98. CONFAVREUX C. et al. – Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1430-1438.
99. CONFAVREUX C. et al. – Risk of cancer from azathioprine therapy: a case control study. Neurology 1996; 46: 1607-1612.

100. CONFAVREUX C. et al. – Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in multiple sclerosis study group – new. England journal of medicine 2001; 344 (5): 319-326.
101. COOK S.D. et al. – Intravenous gamma globulin in progressive MS. Acta Neurol. Scand. 1992; 86: 171-175.
102. CORTESE I. et al. – CSF – enriched antibodies do not share specifities among MS patients. Mult. Scler 1998; 4: 118-123.
103. COYLE P.K. – Assessing risks for progression and response to treatment in MS. International Journal of MS Care, 2000; Suppli 4,
104. COYLE P.K. – Multiple sclerosis. Textbook of Autoimune Disease. Robert G. Lahita, 2000.
105. COYLE P.K. – Management of Multiple Sclerosis, 2004.
106. COYLE P.K. – Results of comparative efficacy trial using two formulations of interferon beta – 1a in RRMS – Journal of the Neurological Sciences 2001;187 (suppl 1): S436.
107. COYLE P.K. – The immunopathology of MS: are there discrete heterogeneous patterns? Int. J. MS. Care, March. 2001; 3 (1).
108. COYLE P.K. – When should immunomodulatory therapy be initiated – 54th. Annual meeting of American Academy of Neurology, Denver 2002.
109. COYLE P.K., HAMMAD M.A. – Atlas of multiple sclerosis. Science Press, London 2003.
110. CRANER M.J., ZAJICEK J.P. – Immunossupressive treatments in MS-side effects from azathioprine, J. Neurol. 2001; 248: 625-626.
111. CROWE P.D. et al. – NBI – 5788, an altered MBP 83-99 peptide, induces a T-help. 2 – like immune response in multiple sclerosis patients. Ann. Neurol 2000; 48: 758-765.
112. D'AMICO D. et al. – Cephalalgia 2004; 24: 980-984.
113. DALE R.C. et al. – Acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. A follow – up study to compare clinical and investigative findings on disease presentation, Brain, 2000, 123, 2407-2422.
114. DALTON C.M. et al. – Progressive ventricular enlargement in patients with clinical.y isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg Psychiatry, 2002; 73,:141-147.
115. DE SOUZA L.T. – Multiple sclerosis approaches to management therapy in practice 1990; 18: 34-72.
116. DECASTRO S. et al. – Nonimvasive assessment of mitoxantrone cardiotoxicity in relapsing remitting multiple sclerosis, J. Clin. Pharmacol 1995; 35: 627-632.
117. DELASNERIE – LAUPRETRE M., ALPEROVICH A. – Epidemiology of multiple sclerosis. Rev. Prat. 1991; 41:1884-1888.
118. DENIS L. et al. – Long-term treatment optimization in individuals with MS. J. Neurosci. Nurs 2004; 36(1): 10-22.

119. DEVLIN T. et al. – Neuro-behcet's disease: factors hampering proper diagnosis. Neurology 1995; 45: 1754-1757.
120. DOOLEY J.M., WRIGHT B.A. – Adrenalenko-dystrophy mimicking multiple sclerosis Can. J. Neurol. Sci. 1985; 12: 73-74.
121. DROOGAN A.G. et al. – Serum and cerebrospinal fluid levels of soluble adhesion molecules in multiple sclerosis: predominant intrathecal relense of vascular cell adhesion molecule – 1. J. Neuroimmunol 1996; 64: 185-191.
122. DRUGARIN D. – Antigenele de histocompatibilitate în imunopatologie. Actualități în medicina internă, Ed. Helican 1993; 556-573.
123. DUPONT A.S. et al. – Mechanisms for regulation of cellular responsiveness to human IFN Beta – 1a – Journal of Interferon an Cytokine Researche, 2002; 22: 491-501.
124. DURELLI L. et al. – the independent comparison of interferon (INCOMIN) Trial study group Every – other – day interferon beta - 1b versus once – weeky interferon beta – 1a for multiple sclerosis: results of a 2 – year prospective randomized multicenter study (INCOMIN). Lancet, 2002; 359: 453-1460.
125. DYMENT D.A. et al. – Genetic susceptibility to MS: a second stage analysis in Canadian MS families. Neurogenet. 2001; 3: 145-151.
126. EDAN G. – Tratament des formes evolutives de SEP, Rev. Neurol. (Paris) 2001;157; 8-9: 1008-1013.
127. EDAN G. et al. – Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomized multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. J. Neurol. Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 112-118.
128. EDAN G., COUSTANS M. – Is immunosuppression a future therapeutic strategy for multiple sclerosis? – Pathol. Boil. 2000; 48(2): 114-120.
129. EDAN G., SABOVRAUD O. – Benign forms of multiple sclerosis. Rev. Prat. 1991; 41: 1904-1907.
130. EIGLER A. et al. – Anti-inflammatory activities of CAMP –elevating agents: enhancement of 1L-10 synthesis and concurrent suppression of TNF production. J. Leukoc. Biol. 1998; 63: 101-107.
131. EKHOLM D. et al. – Differential expression of cyclic nucleotide phosphodiesterase 3 and 4 activities in human T cells clones specific for myelin basic protein. J. Immunol. 1997; 159: 1520-1529.
132. ELOVAARA I. et al. – Adhesion molecules in multiple sclerosis: relation to subtype of diseuse and metylprednisolone therapy – Arch Neurol. 2000; 57(4): 546-551.
133. ESSAYAN D.M. – Cyclic nucleotide phosphodiesterase. J. Al.ergy Clin. Immunol. 2001; 108: 671-680.
134. EUROPEAN STUDY GROUP ON INTERFERON Beta – 1a in MS. Double-blind randomized multicentre dose-comparison study of interferon

B-1a (Avonex): rationale, design and baseline data. Multiple sclerosis 2001; 7: 179-185.
135. EUROPEAN STUDY GROUP on interferon beta –1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon beta –1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet, 1998; 352: 1491-1497.
136. EVALUAREA HANDICAPULUI NEUROLOGIC ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ. Scala extinsă s stării de invaliditate. Exponded disability status scale (EDSS) – KURTZKE, 1983. Revista Română de Neurologie, 2003; 1: 49-51.
137. EVANS A.C. et al. – The role of MRI in clinical trials of multiple sclerosis: comparison of image processing techniques. Ann. Neurol 1997; 41: 125-132.
138. EYRING S. et al. – Efficacy of MS therapy is the key driver in therapy choice. Poster session presented at the Second Joint Meeting of the American and European Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS and ECTRIMS), Baltimore 2002.
139. FAZEKAS F. et al. – Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with rapid progression of multiple sclerosis. Neurol. 2001; 57: 853-857.
140. FAZEKAS F. et al. – Apolipoprotein E. genotype related differences in brain lesions of multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2000; 69: 25-28.
141. FAZEKAS F. et al. – Criteria for on increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. Neurology, 1993; 43: 1833-1825.
142. FAZEKAS F. et al. – Randomised, placebo – controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing – remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulian in multiple sclerosis study groups. Lancet 1997; 337: 589-593.
143. FAZEKAS F. et al. – Unenhanced and enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg Psychiatry 1998; 64: S2-S5.
144. FEISTEIS D.L. et al. – Peroxisome proliferator-activated receptor – gamma agonists prevent experimental autoimmune encephalomyelitis. Ann. Neurol. 2002; 51: 694-702.
145. FERGUSON B. et al. – Axonal damange in acute multiple sclerosis lesions. Brain 1997; 120: 393-399.
146. FERNANDEZ O. et al. – Study of binding and neutralising antibodies to interferon – beta in two groups of relapsing – relitting multiple sclerosis patients. J. Neurol. 2001; 248: 383-388.
147. FEUERSTEIN M. et al. – Compliance – a joint effort of the patient and dactor. In D. Schmidt, J. E. Leppik (Eds), Compliance in Epilepsy (Epilepsy Res Suppl 1) Elsevier Scientific 1998.

148. FICHER J.S. et al. – The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical autcome assessment: - Multiple sclerosis 1999; 5;4:244-250.
149. FILACI G. et al. – Soluble HLA class I and class II levels in serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. J. Immunol. 1997; 54: 54-62.
150. FILIPPI M. – The role of new magnetic resonance imaging techniques in the evaluation of multiple sclerosis. Int. MS. J. 1998; 4: 89-102.
151. FILIPPI M. et al. – Quantitative assessment of magnetic resonance imaging lesion load in multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg Psychiatry 1998; 64: S88-S93.
152. FILIPPINI G. et al. – Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis (Cochrane Review). In The Cochrane Library 4, 2001, Oxford, Update Software.
153. FISCHER J.S. et al. – Neurophychological effects of interferon B-1a in relapsing multiple sclerosis. Ann. Neurol. 2000; 48: 885-892.
154. FOLEY W.F., SENDERS A. – Sexuality multiple sclerosis and men. MS. Management 1997; 4(2): 7-15.
155. FORBES R.B. et al. – The prevalence rate of multiple sclerosis in Tayside, Scotland: do latitudinal gradients real.y exist? J. Neurol. 1999; 246: 1033-1040.
156. FOWLER J.C., HENRY M.M. – Gastrointestinal dysfunction in MS – Int. MS Jour. 1999; 6; 2: 58-62.
157. FOX N.C. et al. – Progressive cerebral atrophy in MS a serial study using registered, volumetric MRI. Neurology. 2000; 54: 807-812.
158. FRANCIS G.S. et al. – Failure of intravenous to arrest progression of multiple sclerosis: a clinical amd MRI based study. Mult. Scler. 1997; 3: 370-376.
159. FRASER C. et al. – Predictors of adhevence to Copaxone therapy in individuals with relapsing – remitting multiple sclerosis. Journal of Neuroscience Nursing, 2001; 33: 231-239.
160. FREEDMAN M.S. et al. – International consensus statement on the use of diseuse-modifying agents in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2002; 8: 19-23.
161. FRIDKIS – HARELI M. et al. – Novel syntheti amino acid copolymers that inhibit auto – antigen – specific T cell responses and suppress experimental autoimmune encephalomyelitis. J. Clin. Invest. 2002; 109: 1635-1643.
162. FRYZE W. et al. – Pain in the course of multiple sclerosis. Neurol. Neurochir. Pol. 2002; 36: 275-284.
163. GALLAGHER H.L. et al. – A reproductible repositioning method for serial magnetic resonance imaging studies of the brain in treatment trails for the multiple sclerosis. J. Magnet Reson. Imag. 1997; 7: 439-441.

164. GARREN H. et al. – Combination of gene delivery and DNA vaccination to protein from and reverse TH1 autoimmune disease via deviation to the TH2 pathway. Immunity 2001; 15: 20-22.
165. GASPERINI C. – Differential diagnosis in multiple sclerosis. Int. MS. J. 1997; 4: 13-25.
166. GASS A. et al. – Characteristics of chronic MS lesions in the cerebrum, brainstem, spunal cord, and optic nerve on T1 – weighted MRI. Neurology 1998; 50: 548-550.
167. GAUTHIER L. et al. – Expression and crystal.ization of the complex of HLA-DR2 (DRA, DRB1 - 1501) and an immunodominant peptide of human MBP. Proc. Nati. Acad. USA 1998; 95: 11828-11833.
168. GE Y. et al. – Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing – remitting MS: quantitative MR asseement. Neurology. 2000; 54: 913-817.
169. GENAIN C.P. et al. – Autoantibody reactivity to myelin / oligodendrocyte glycoprotein correlates with progressive forms of multiple sclerosis. Ann. Neurol. 2002; 52: 866.
170. GENAIN C.P. et al. – Prevention of autoimmune demyelination in non-human primates by a CAMP-specific phosphodiesterase inhibitor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995; 92: 3600-3605.
171. GHEZZI A. – Sexual disfunction in MS – Int. MS. Jour 1999; 5; 2: 44-54.
172. GIOVANNONI G. – Cerebrospinal fluid and serum nitric oxide metabolites in patients with multiple slcerosis. Mult. Scler. 1998; 4: 27-30.
173. GIOVANNONI G. et al. – Longitudinal study of soluble adhesions molecules in multiple sclerosis. Neurology 1997; 48: 1557-1565.
174. GOELTZ S.F. et al. – Incidence Kinetics and biological effects of neutralizing antibody formation in MS patients treated with INF Beta – 1a (Avonex). ECTRIMS 2001; abstract: 316.
175. GOLDBERG – ZIMRING D. et al. – Automated detection and characterization of MS lesion in brain MR images. Magn. Reson. Imaging 1998; 16: 311-318.
176. GONEN O. et al. – Relapsing – remitting multiple sclerosis and whole-brain N-acetylaspartate measurement: evidence for different clinical cohorts initial observations. Radiology, 2002; 225: 261-268.
177. GONSETTE R.E. – Mitoxantrone immunotherapy in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 1996, 1, 329-332.
178. GOODIN D.S. – Interferon beta therapy in multiple sclerosis – Evidence for a clinical relevant dose response – Drugs, 2001; 61(12): 1693-1703.
179. GOODIN D.S. et al. – Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Neurology 2002; 58: 169-178.
180. GOODKIN D. E. – North American Study Group Interferon Beta –1b in secondary progressive MS: clinical and MRI result of a 3 –year randomized central trial. Neurology, 2000; 54: 2352.

181. GOODKIN D. E. et al. – Low – dose (7,5 mgr) oral methotrexate is effctive in reducing the rate of progression of neurological impairments in patients with chronic progressive multiple sclerosis. Ann. Neurol. 1995; 37: 30-40.
182. GOODKIN D.E. – Role of steroids and immunosuppression and effects of interferon Beta 1b in multiple sclerosis. West. J. Med. 1994; 161: 292-298.
183. GRANIERI E. – Epidemiology of multiple sclerosis. Neurology. 1997; 49 suppl 2: S2-S3.
184. GRANIERI E. et al. – The increasing incidence and prevalence of MS in a Sardinian province. Neurology. 2000; 55: 842-848.
185. GRANT J. et al. – Life events and multiple sclerosis. London, Guilford Press 1988.
186. GRIMAUD J. et al. – Apport de l'IRM a l'etude de la sclerose en plaques. Rev. Neurol. 1997; 153: 754-770.
187. GRIMAUD J. et al. – Design of a European multicenter study dedicated to the evaluation of the EDMUS system: EVALUATED – Multipe sclerosis 1999; 5; 4: 234-238.
188. GRONLIE S.A. et al. - Multiple sclerosis in North Norway, and first appearance in an indigenous population. J. Neurol. 2000; 274: 129-133.
189. GRONNING M. – The epidemiology of multiple sclerosis in Norway: a 50-year follow-up in a stable population. In. Firhaber W, Lauer K. editors. Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update. Darmstadt: Leuchtturm – Vergal /LTV. Press. 1994, 62-66.
190. GRONNING M. et al. – Incidence of multiple sclerosis in Hordaland, western Norway a fluctuating pattern. Neuroepidemiology 1991; 10: 53-61.
191. GRONSETH G.S, ASHMAN E.J. – Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinical.y silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence – based rewiev). Report of the Quality Standards Subcommite of the American Academy of Neurology 2000; 54: 1720-1725.
192. GROSS K. et al. – Prevalence of MS in south. Evidence of a new border of the Fennoscandinavian focus. Acta. Neurol. Scand. 1993; 88: 241-246.
193. GYBELS J. et al. – Neuromodulation of pain. A consensus statement prepared in Brussels 16-18 ianuary by the task force of the European Federation of IASP Chapters (EFIC) Eur. J. Pain 1998; 2: 203-209.
194. HADELMAN R.B., WORMSER G.P. – lyme Borrelions. Lancet 1998; 352: 557-565.
195. HADJIMICHAEL O. et al. – Adherence to injection therapy in MS: Patient's suvey. Neurology 1999; 52: Suppl.2
196. HALLIDAY A.M. – Evoked potentials in clinical testing 2nd ed.London: Churchill Livingstone, 1993.

197. HALPER J, HOLLAND N. – Comprehensive nursing care in multiple sclerosis. New York: Demos Vermande 1997.
198. HALPER J. – Advanced concepts in multiple sclerosis nursing care, New York: Demos Medical Publishing. Inc. 2001.
199. HALPERIN J.J. – Nerous system im Lyme disease. J. Neurol. Sci. 1998; 153: 182-191.
200. HAMALAINEN P; RUUTIAINEN J. – Cognitive decline in multiple sclerosis – Int. MSJ; 1999; 6; 2:51-57.
201. HANSSON P.T. et al. – Aspects of clinical and experimental neuropathic pain: The clinical perspective In: Hansson P.T., Field H.L., Hill R.G. et al. editors Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain research and Management. Seattl: IASP Press 2001; 1-18.
202. HARDING A.E. et al. – Occurrence of a multiple sclerosis – like illness in women who have a Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation. Brain 1992; 115: 979-989.
203. HARTUNG M.P. et al. – MIMS Study group. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controled, randomized, observer-blind phase III trial: clinical results and three year fal.ow-up. Neurology 1999; 52: Suppl. 2: A 290.
204. HAUSMAN S. et al. – Structural features of autoreactive TCR that determine the degree of degeneracy in peptide recognition. J. Immunol, 1999; 162: 338-344.
205. HAWKINGS C.P., WOLINSKY J.S. – Principles of treatments in multiple sclerosis. Butterworth – Heineman, 2000.
206. HAWKINS P. et al. – Duration and selectivity of blood-brain barrier break down in chronic relapsing EAE studied by gadolinium – DTPA and protein markers Brain 1990; 113: 363-378.
207. HAWKINS S.A., McDONNEL G.V. – Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow-up, and assessment of prognostic factors. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1999;67: 148-152
208. HENNESSEY A. et al. – The incidence and mortality of multiple sclerosis in South East Wales. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1989; 52: 1085-1089.
209. HERNDON R.M. – Medical hypothesis: why secondary progressive multiple sclerosis is a relenthessly progressive illness. Arch. Neurol. 2002; 59: 301-304.
210. HOHLFELD R. KERSCHENSTEINER M. – The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. J. Neuroimmunoll, 2000; 107: 161-166.
211. HOHLFELD R., ZIPP F, - Cytokines and immunogenetic associations in multiple sclerosis. Int. MS J. 1997; 4: 45-52.

212. HOLLAND N. at al. – Adherence to disease-modifying therapy in multiple sclerosis: Part I and Part II. Rehabilitation Nursing 2001; 26(5); 172-176: 221-226.
213. HOLLSBERG P. – Pathogenesis of chronic progressive myelopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type -1. Acta. Neurol. Scand. 1997; 169: S86—S93.
214. HORIKAWA Y. et al. – Genetic variation in the gene enconding calpain-10 is associated with type 2 diabets mellitus. Nature Genet. 2000; 26: 163-175.
215. HORSFIELD M.A. et al. – Diffusion management resonance imaging in multiple asclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1998; 64: S80-S84.
216. HUFSCHMIDT A., LUCKING C.H. – Neurologie integrală, Editura Polirom, 2002; 113-117.
217. HUGOT J.P. et al. – Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Chrohn's disease. Nature. 2001; 411: 599-603.
218. HUTCHINSON M. – Recent advances in multiple sclerosis research. M.S. News 38, Winter 1992.
219. HUTCHINSON M. – Pregnancy in multiple sclerosis. Int. MS. J. 1997; 3: 81-84.
220. HWANG L. ORENGO I. – Lipoatraphyssociated with glatiramer acetate injections for the treatment of multiple sclerosis. Cutis, 2001; 68(4): 287-288.
221. HYMAN N. et al. – Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity, in multiple sclerosis: a prospective, randomized, double blind, placebo controlled, dose ranging study. Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry 2000; 68(6): 707-712.
222. IACOBS L.D. et al. – Intramuscular interferon Beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 898-904.
223. IANA G. PAVEL A. – Ghid practice de diagnostic imagistic în scleroza multiplă, Revista Română de Neurologie, 2005; 4(1): 53-59.
224. IFRIM M. et al. – Atlas de anatomie umană Vol III, Sistemul nervos și organelle de simț. Editura Științifică și Enciclopedică, București 1985, 14-144; 152-184; 214-227.
225. JANEWAY A., CHARLES J.R. – How the immune system reconignises invader. Scientific American "Special issue", 1993; 41-47.
226. JARRET L. et al. – Managing severe lower limb spasticity in multiple sclerosis. Does intrathecal phenol have a role? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2002; 73: 705-709.
227. JENNEKENS – SCHIMKEL A. et al. – Memory and learning in outpatients with quiescent multiple sclerosis. J. Neurol. Sci. 1990; 95: 311-325.
228. JOHN G.R. et al. – Multiple sclerosis: reexpression of a developmental pathway that restricts oligodendrocyte maturation. Nat. Med. 2002; 8: 1115-1121.

229. JOHN M., NOSEWORTHY J.H. – MS clinical trials: wath is kown, wath is currently going on and wath we can anticipate in the next 3-5 years – 54th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Denver, Colorado, 2002.
230. JOHNSON K. P., BROOKS B.R., FORD C.C.- Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years – Mult. Scler. 2000, 6: 255-266.
231. JOHNSON K.P. et al. – Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability relapsing – remitting multiple sclerosis: results of phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group, Neurology 1995; 45: 1268-1276.
232. JOHNSON K.P. – Copolymer study group. Efficacy of glatiramer acetate (Copaxone) on multiple sclerosis disability is by nalysis with the integrated disability status scale (DSS). Neurology, 1998; A62-A63.
233. JOHNSON K.P. et al. – Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial, The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neruology 1995; 45: 1268-1276.
234. JOHNSON K.P. et al. – Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability Copolymer 1. Multiple sclerosis study group. Neurology 1998; 50: 701-708.
235. JOUVENT R. et al. – Cognitive impairment, emotional disturbances and duration of multiple sclerosis, London J. Libbey, 1989; 139-145.
236. KAISER R. – Neuroborrelions J. Neurolo. 1998; 245: 247-255.
237. KALKERS N.F. – Brain atrophy in multiple sclerosis: impact of lesions and of damange of whole brain tissue. Mult. Scler. 2002; 8: 410-414.
238. KALKERS N.F. et al. – Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis rate of brain atrophy is independent of the disease subtype. Arch. Neurol. 2002; 59: 157
239. KALMAN S. et al. – Morphine responsiveness in a group of well-defined multiple sclerosis patients: A study with I.V. morphine. Eur. J. Pain 2002; 6: 69-80.
240. KAPPOS L. – De nouveau sur l'etude sur le DSG – Sp ACTUEL 1993; 3; 8.
241. KAPPOS L. et al. – Final analysis of the European multicenter trial on IFN Beta-1b in secondary-progressive MS – neurology 2001; 57 (11): 1969-1975.
242. KAPPOS L. et al. – Induction of a non-encephalitogenic type 2 T helper –cell autoimmune response in multiple sclerosis after administration of an altered peptide ligand in a placebo-controlled, randomized phase II trial. The altered peptide ligand in relapsind MS study group. Nat. Med. 2000; 6: 1176-1182.

243. KAPPOS L. et al. – Mitoxantrone (MX) in the treatment of rapidly progressive MS: a pilot study with serial gadolinium (Gd) – enhanced MRI. 1990, Neurology 40 (suppl 1), 261.
244. KAPPOS L. et al. – Predictive value of gadolinium – enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Lancet 1999; 353: 964-969.
245. KAPPOS L., CLANET M – For the European interferon Beta-1a (Avonex) dose – comparison study group: sustained efficacy of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: 4 year results from the European dose-comparison study – 54th Annual 243. Meeting of the American Academy of neurology, Denver, Colorado, 2002, Neurology 2002, in press.
246. KEIPER M.D. et al. – MR identification of wite abnormalities in multiple sclerosis: a comparison between 1.5 T and 4T. Am J. Neuroradiol. 1998; 19: 1489-1493.
247. KERMODE A.G. et al. – Breakdown of the blood-brain barriers precedes, symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis. Brain 1990; 113: 1477-1490.
248. KESSELRING J. – Beta interferon dans le traitement de la SP evoluant par poussees. SP –ACTUEL 1993; 2:3.
249. KHATRI B.O. et al. – Plasmopheresis in a pregnant patient with SM. Arch. Neurol. 1990; 47: 11-12.
250. KIDD C. et al. – Spinal cord imaging MRI using multi-array coils and fast spin echo. II Findings in multiple sclerosis. Neurology 1993; 43: 2632-2637.
251. KILLESTEIN J. et al. – Antibody – mediated suppression of v beta 5.215.3 (+) T cell, multiple sclerosis: results from and MRI moni: results from and MRI – monitored phase II clinical trial Ann. Neurol. 2002; 51: 467.
252. KIM S. Et al. – Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease: implications for multiple sclerosis. Neurology 1999; 52: 1230-1238.
253. KNOX K.K. et al. – Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: systemic active infections in patients with early disease. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 894-903.
254. KOBASHIGAWA J.A. et al. – Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 621-627.
255. KOCH-MENRICHSEN N. et al. – The Danish multiple sclerosis registry: a 44-year review In: Firhaber W., Lauer K., editors. Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update. Darmstadt: Leuchtturm – Vergal / LTV Press, 1994; 79-86.
256. KOHLER J. et al. – Multiple sclerosis presenting as chronic atypical psychosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1988, 51, 281-284.
257. KOLTON K.A.; PICCOLO P. – Patient compliance: A chal.enge in practice. Nurse Practitioner 1988; 13 (12): 37-44.

258. KORNEK B. et al. – Distribution of a calcium channel subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis, Brain, 2001; 124: 1114-1124.
259. KOUDRIAVTSEVA T et al. – Determinants of Gd-enhanced MRI response to IFN Beta-1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult. Scler. 1998; 4: 403-407.
260. KPAPF H. et al. – Serial gadolinium – enhanced magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis treateg with mitoxantrone. Neuroradiology 1995; 37: 113-119.
261. KRAMER R. – Treatment of chronic pain, in: Rudick R.A., Goodkin D.E., editors. Multiple Sclerosis therapeutics. London: Martin Dunitz, 1991; 541-546.
262. KUHLMAN T. et al. – Acute axonal damange in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time Brain, 2002; 125: 2202-2212.
263. KUMAR V. et al. – Immunodominant framework region 3 peptide from TCRV beta 8.2 chain controls murine experimental autoimmune encephalomyelitis. J. Immunol. 1995; 154: 1941-1950.
264. KURTZKE J.K. – A reassessment of the distribution of multiple slcerosis. Part one and part two. Acta Neurol. Scand. 1975; 51: 110-157.
265. KURTZKE J.K. – Further considerations on the geographic distribytion of multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand. 1967; 43: 283-297.
266. KURTZKE J.K. – Further features of the Fennoscandian focus of multiple sclerosis. Acta Neurol. Scad. 1974; 50: 478-502.
267. LACOUR M. et al. – CAMP up-regulates IL-4 and production from activated CD4+T cells while decreasing IL-2 relase and NF-AT induction. Int. Immunol. 1994; 6: 1333-1343.
268. LAGENDYK L.F. et al. – Patient concerns prior to multiple sclerosis treatment initiation mirror reasons for discontinuation. Paper presented at the Consortium of Multiple Sclerosis Centers Annual Meeting. Baltimore 2002.
269. LAMERS K.J.B. et al. – Myelin basic protein in CSF as indicator of disease activity in multiple sclerosis. Mult. Scler. 1998; 4: 124-126.
270. LANNON S.L. – Using a health promition model to enhance medication compliance Journal of Neuroscience Nursing, 1997; 29: 170-178.
271. LARSEN J.P. et al. – Western Norwey a higt risc area for multiple sclerosis. A prevalence / incidence study in the county of Hordaland. Neurology 1984; 34: 1202-1207.
272. LASSMANN N. – Heterogenity of multiple sclerosis immunopathology. Eur. J. Neurol 1998; 5: S9-S10.
273. LAUER K. Multiple sclerosis in the Old World: the new old map. In : Firhaber W. Lauer K, editors. Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag / LTV Press, 1994; 14-27.

274. LAUER K., FIRNHABER W. – Descritive and analytical epidemiological data on multiple sclerosis from a long – term study in southern Hesse, Germany. In. Firnhaber W. Laur K. editors. Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update. Darmstadt: Leuchtturn / Verlag LTV Press, 1994; 147-158.
275. LAURA J., BALCER R. – Clinical Outcome measures for research in multiple sclerosis. J. Neuroophthalmol 2001; 21(4): 296-301.
276. LAWRENCE D. et al. – Intramuscular interferon Beta – 1a therapy initiated during a first demielinating event in multiple sclerosis. The new England Journal of Medicine vol. 343; 13: 898-904.
277. LEPERD D. et al. – Matrix metal.oproteinase – 9 (gelatinase B) is selectively elevated in CSF during relapsen and stable phase of multiple sclerosis. Brain 1998; 121: 2327-2334.
278. LESAUX J. et al. – Improving the convenience of home – based interferon beta – 1a therapy for multiple sclerosis. Journal of Neuroscience Nursing 1999; 31: 174-179.
279. LEVIN L.J. et al. – Multiple sclerosis and Epstein- Barr virus. JAMA, 2003; 289: 1533-1536.
280. LEYNE T. et al. – Dementia as primary symptom in late onset multiple sclerosis Nervenaryt, 2004; 1: 13-16.
281. LI D.K. et al. – The University of British Columbia MS, MRI analysis research group the Spectrims study group – Randomized controlled trial of interferon Beta-1a in secondary progressive MS. MRI results – Neurology 2001; 56(11): 1505-1513.
282. LIEDTKE W. et al. – Immunological abnormalities, in the tears of MS patients Arch. Neurol. Scand 1992; 85: 223-230.
283. LIGUE BELGE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES – La kinesitherapie de la sclerose en plaques. Ed. C. Vander Stracten, Bruxelles 1988;37-51.
284. LINDEROTH B., MEYRSON B. A. – Central nervous system stimulation for neuropathic pain. In: Hansson P.T., Fields H.L., Hill, R. G. et al. editors, neuropathic Pain: Pathophysiology and treatment. Progress in Pain Research and Management. Seattle IASP press, 2001; 223-249.
285. LINK H., TIBBLING G. – Principles of albumin and IgG syntesis within the central nervous system in multiple sclerosis. Scand J. Clin. Lab. Invest. 1977; 37: 397-401.
286. LITVAN I. et al. – Slowed information processing in MS. Arch. Neurol. 1988; 45: 281-285.
287. LOOB R.R., HEMLER M.E. – The pathophysologic Role of alpha 4 integrins in vivo – J. Clin. Invest 1994; 94: 1722-1728.
288. LUBETZKI C. – Traitment des formes remitents de sclerose en plaques. Rev. Neuroll. (Paris 2001), 157; 8-9: 996-1000.
289. LUCA M.E. et al. – Loss of peripheral tolerance in experimental autoimmune encephalomyelitis and MS – The International MS Journal 1999; 5; 2: 55-61.

290. LUCCHINETTI C.et al. – Heterogenity of MS lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann. Neurol. 2000; 47: 707-717
291. LUCCINETTI C.F. et al. – A quantitative analysis of ologodendrocytes in multiple sclerosis lesions: A study of 113 cases – Brain 1999; 122: 2279-2295.
292. LYON – CAEN O. et al. – Cognitive function in recent onset demyelina – Fing disease Arch. Neurol. 1986; 43: 1138-1141.
293. LYON – CAEN O., CLANET M. – La sclerose en plaques. John Libbey Eurotext, Paris 1997; 13-33.
294. MADONNA M.G., KEATING M.M. – Multiple sclerosis pathways: An innovative nursing role in disease management. Journal of Neuroscience Nursing, 1999; 31: 332-335.
295. MAKHLOUF K. et al. – Potential of beta 2 –adrenoceptor agonists as add-on therapy for multiple sclerosis: focus on salbutamol (albuterol). CNS Drugs 2002; 16: 1-8.
296. MANCARDI G.L. et al. – Effect of copolymer 1 on serial gadolinium – enhanced MRI in relapsing – remitting multiple sclerosis. Neurology 1998; 50: 1127-1133.
297. MANDLER R. – Moyens autiliaires des progres connderables SP – ACTUEL 1993; 1:11.
298. MAO C.C. et al. – Movement disorders in multiple sclerosis. Mov. Disord 1988; 2: 109-116.
299. MARCHETTI P. et al. – Pain syndromes in multiple sclerosis. The international journal of pain medicine & palliative case. 2003; 2(3): 103-108.
300. MARRIE R.A. et al. – Multiple sclerosis and antecedent infections: a casecontrol study. Neurology, 2000; 54: 2307-2310.
301. MATSUMOTO J. et al. – Surgical therapy for tremor in multiple sclerosis. An evaluation of autocome measure. Neurology 2001; 57: 1876-1882.
302. MATTHEWS B. Differential diagnosis of multiple sclerosis and related disorders. In. Composton A Ebers G. Lassman H editors. McAlpines's multiple sclerosis, 3rd, ed. London, Churchill Livingstone 1998.
303. MATTHEWS P.M. et al. – Magnetic resonance imaging shows specific abnormalites in the MELAS syndrome, Neurology 1991; 41: 1043-1046.
304. MAUCH E et al. – treatment of multiple sclerosis with mitoxantrone. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 1992; 242: 96-102.
305. MAVRA M. et al. – The accurence of oligoclonal IgG in tears from patients with MS and systemic immune disordes. Neurology 1990; 40: 1259-1262.
306. Mc DONALD W. JAN et al. – Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Giudelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Annals of Neurology, 2001; vol.50; Nr. 1: 121-127.
307. MCLEAN B.N. et al. – Oligoclonal banding of IgG in CSF, blood – brain barrier function, and MRI findings in patients with sarcoidosis, systemic

lupus erythematosus, and Behcet's disease involving the nervous system. J. Neurol. Neurosurg Psychiatry 1995; 58: 548-554.
308. MECHANISM OF ACTION and CLINICAL EFFECT of BETA INTERFERON in MS – Procedings of the MS forum modern management workshop. Venice 1999.
309. MEDICAL ADVISORY BOARD OF NMSS – Expert opinion paper. Disease Management consenns statement. Available at: Accessed January 8, 2002.
310. MEDAER E. Et al. – Depletion of myelin-basic-protein autoreactive cells by T-cell vaccination: pilot trial in multiple sclerosis. Lancet 1995; 346: 807-808.
311. MEKIES C. et al. – Magnetic Resonance Imaging in multiple sclerosis. Rev. Prat. 1991; 41 (20): 1908-1912.
312. MENAGE P. et al. – Diagnosis of multiple sclerosis. Rev. Prat 1991; 41: 1898-1903.
313. MERRIAN – WEBSTER ON –LINE – Retrieved November 29, 2002, from http/ www. mw. com/cgibin/dictionary.
314. MIHANCEA P. – Este EAE un odel experimental pentru SM? Comparații morfologice și imunologice, USSM, Secția Neurologie, Cluj Napoca 28 ian 1977.
315. MIHANCEA P. – Rolul nevralgiei în neuropatologie. USSM - Secția Neurologie, Cluj Napoca, 25 aprilie 1977.
316. MIHANCEA P. – Scleroza în plăci, boala adultului tânăr. Editura Imprimeria de vest Oradea, 1994.
317. MIHANCEA P. – Caracteristicile clinice, morfologice și imunopatologice ale EAE la câine și posibilitățile de influențare a leziunilor însoțitoare prin medicație imunosupresivă. Teză de doctorat. 1980.
318. MIHANCEA P. – Le model experimental clinique, morphologique et immunochimique pour les maladies demyelinisantes humaines. Archives de L'Union Medicale Balkanique, 1989; Tome XXII Nr. 5: 818.
319. MIHANCEA P. – Neurologie, Ed. Crican, Oradea 2002.
320. MIHANCEA P. – Up-dates in multiple sclerosis Postgraduate courses organized before The XXVIII-th Balkan Medical Wekk and The 7th congres of the Mediteranean Medical Entente. Oral Session, Oradea, 16-19 septemb 2004.
321. MIHANCEA P. et al. – La depression chez les maladies atteints d'une sclesose multiple. Archives of the Balkan Medical Union vol. 39; Nr. 3; sept. 2004: 259.
322. MIHANCEA P. et al. – La recuperation medico-sociel des maladies attents dune sclerose multiple dans le centre journalier de sclerose multiple Oradea. Archives of the Balkan Medical Union vol. 39; Nr. 3; sept. 2004: 256.
323. MIHANCEA P. et al. – Le traitement par betaferon de la sclerose multiple. Archives of the Balcan MedicalUnion. Vol. 39; Nr. 3; Sept 2004: 259.

324. MIHANCEA P., MAROS T. – The influence of Immunosuppressive Medicaments on the Histomorphological changes and the Clinical Symptomatology in the experimental Al.ergical Encephalomyelitis. 13 Ein Symposium fur Neruologische Wissenschaffen in Weimar, 25-27 sept 1980.
325. MIHANCEA P., MAROS T. et al. – The EAE of the dog- experimental model for the multiple sclerosis – Journal of Neurology,1985; 232: 127.
326. MIHANCEA P., MAROS T., ABRUDAN O. – Influence of immunosuppressive therapy of immunochemical and histopathological modifications in dog EAE. Vol XVth Danubian Symposium of neurological sciences and VI –th National Symposium of Neuropathology 1982;109.
327. MIHANCEA P., MATCĂU L. – Neurologie – Caiet de lucrări practice. Editura Crican, Oradea 2000.
328. MIHANCEA P., MIHANCEA CRISTINA, MATCĂU L. – Scleroza în plăci în județul Bihor.Editura Crican, Oradea 1998.
329. MIHANCEA P., MOȘ ADELA – Neurologie. Editura Crican, Oradea 2001.
330. MIHANCEA P., SANDRU LUCIA, MIRCEA T., MAROS T. – Studiu comparativ între EAE a câinelui și sclesoza multiplă. Vol. XXI-lea Congres Național de Neurologie, 1985; 81.
331. MIHANCEA P.; ABRUDAN O – Modificări imunologice în EAE la câine. Influența Imuranului și ACTH-ului asupra acestor modoficări. USSM. Secția Neurologie Oradea, 5 august 1980.
332. MIHANCEA P.; DEJICA D. – Aspecte imunologice în bolile demielinizante ale sistemului nervos. USSM, Secția neurology, Oradea, 26 feb. 1979.
333. MIILER J.F. – Coping with chronic illness: Overcoming powerlessness (3 rd. ed) Philadelphia: FA Davis, 2000; 293-326.
334. MILANOV I. et al. – Prevalence of multiple sclerosis in gypsies and Bulgarians. Neuroepidemiology 1999; 18: 218-222.
335. MILLEFIORINI E. et al. – Randomized placebo-controled trial of mitoxantrone in relapsing – remitting multiple sclerosis: 24 – month clinical and MRI outcome. J. Neurol. 1997; 244: 153-159.
336. MILLER D. et al. – Results of a double-blind randomized placebo-controlled, phase II trial of antegren TM (Natalizumab) in subjesct with relapsing multiple sclerosis (MS) – Multiple Sclerosis 2001; 7 (5-1): S16 (O-32).
337. MILLER D.H. et al. – A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis N. Engl. J.Med 2003; 348: 15-23.
338. MILLER D.H. et al. – Effect of interferon beta-1b on magnetic resonance imaging autcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo – controlled trial. European study group on interferon Beta-1b in secondary progressive MS. Annals of Neurology 1999; 46(6): 850-859.

339. MILLER D.M. et al. – A metaanalysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. Multiple Sclerosis 2000; 6: 267-273.
340. MILLER D.H. et al. – The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. Brain 1998; 121:3-24.
341. MILONAS J. – Benign multiple sclerosis. Int. MS. J. 1997; 3: 76-79.
342. MITCHELL G. – Actualități terapeutice în scleroza multiplă. Clinicile medicale ale Americii de Nord. 1993; 77(1): 247-261.
343. MITCHELL G.W. – Multiple sclerosis. In Biller J. (Ed) Practical neurology. Lippincott – Raven Philadephia, 1997; 437-448.
344. MOALEM G. et al. – Autoimmune T cells protein neurons from secondary degeneration affer central nervous system axotomy. Nat. Med. 1999; 5: 49-53.
345. MOHR D.C. et al. – Multiple sclerosis: Side effect profile and adherence to the treatment of multiple sclerosis with interferon beta -1a. Multiple Sclerosis 1998; 4: 487-489.
346. MOHR D.C. et al. – Therapeutic expectations of patients wiyh multiple sclerosis upon initiating interferon beta -1b: Relationship to adherence to treatment. Multiple Sclerosis 1996; 2: 222-226.
347. MOHR D.C. et al. – Treatment adherence and patient retention in the first year of a phase III clinical trial for the treatment of multiple sclerosis. Multiple sclerosis 1999; 5: 192-197.
348. MOHR D.C. et al. – Treatment of depression improves adherence to interferon beta -1b therapy for multiple sclerosis. Archives of Neurology 1997; 54: 531-533.
349. MONTAINBAN X. et al. – Single center, DBPC, randomized trial of interferon beta-1b in primary progressive and transitional progressive MS: An exploratory phase 2 study. Mult. Scler. 2002; 8 (suppl 1): S19.
350. MONTAINBAN X., THOMPSON A. J., - Workshop on primary progressive multiple sclerosis: meeting summary. Mult. Scler. 2002; 8:177-178.
351. MONTREUIL M., DERDUESNE C. H. – Disorders of intellect and mood in multiple sclerosis. Rev. Prat. 1991; 41:1913-1918.
352. MORGAN E.E et al. – Vaccination with a CDR2 BV 6S/GS5 peptide in adjuvant induces peptide – specific T cell responses in patients with multiple sclerosis. J. Neurosci. Res 2001; 64: 298-301.
353. MORIN C. Et al. – Disruption of thermal perception in a multiple sclerosis patient with central pain. Clin. J. Pain 2002; 18: 191-195.
354. MOSELEY I.F. et al. – The contribytion of magnetic resonance imaging to the assessment of optic nerve and spinal cord involvement in multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg Psychiatry 1998; 64: S15-S20.
355. MOULIN D.E. et al. – Pain syndromes in multiple sclerosis. Neurology 1988; 38: 1830-1834.

356. MULTIPLE SCLEROSIS COUNCIL FOR CLINICAL PRACTICE GUIDELINES – Disease Modifying Therapies in multiple sclerosis: Evidence - Based Management strategies for disease modifying therapies in multiple sclerosis. Washington; Paralyzed Veterans of America 2001.
357. MULTIPLE SCLEROSIS COUNCIL FOR CLINICAL PRACTICE GUIDELINES – Evidence Based management strategies for urinary disfunction in MS 1999.
358. MUNGER K. L. et al. – Vitamin D intake incidence of multiple sclerosis, Neurology 2004; 62:60-65.
359. MUTHYALA S. et al. – Experimental allergic encephalomyelitis, beta-adrenergic receptors and interferon gamma-secreting cells in beta-adrenergic agonist-treated rats. Int. J. Immunopharmacol. 1995; 17: 895-901.
360. NEUHAUS O. et al. – Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. Neurology. 2001; 56: 702-708.
361. NICHOLSON L.B. et al. – An altered peptid ligand mediates immune deviation and prevents autoimmune encephalomyelitis. Immunity 1995; 3: 397-405.
362. NICHOLSON L.B. et al. – A T cell receptor antagonist peptide induces T cells that mediate bystander suppression and prevent autoimmune encephalomyelitis induce with multiple myeline antigens. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997; 94: 9279-9284.
363. NICOLETTI A. et al. – Prevalence amd incidence of multiple sclerosis in Catania, Sicily. Neurology 2001; 9: 62-66.
364. NIEDERWIESSER G – Lethal capillary leak syndrome after a single administration of interferon Beta – 1b – Neurology, 2000; 54 (7): 1545-1546.
365. NIEDERWIESSER G. et al. – Intracerebral haemorrhage under interferon – Beta therapy European Journal of Neurology 2001; 8 (4): 363-364.
366. NOSEWORTHY J.H – Progress in determining the causes and treatment of MS. Nature 1999; 399: A40-A47.
367. NOSEWORTHY J.H. et al. – A phase II evaluation of mitoxantrone HCl in the treatment of progressive multiple sclerosis. Neurology 1991; 41 (suppl 1): 146.
368. NOSEWORTHY J.H. et al. – A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. Neurology 2001; 56: 1514-1522.
369. NOSEWORTHY J.H. et al. – Anopen – trial evaluation of mitoxantrone in the treatment of progressive MS. Neurology 1993; 43: 1401-1406.
370. NOSEWORTHY J.H. et al. – IV immunoglobulin does not reverse establis weakness in MS Neurology 2000; 55: 1135-1143.
371. NOSEWORTHY J.H. et al. – Linomide in relapsing and secondary progressive MS – Part I: trial desing and clinical results North American Linomide Investigators Neurology 2000; 54: 1726-1733.

372. NOSEWORTHY J.H. et al. - Multiple sclerosis N. Engl. J. Med. 2000; 343: 938-952.
373. NOSSAL Sir GUSTAV J.V. – Life, Death and the Immune System, Scientific American "special issue" 1993; 21-28.
374. O'CONNOR P. – On behalf of the Canadian multiple sclerosis working group – key issues in the diagnosis and management of multiple sclerosis: An overview. Neurology 2002; 59 (Suppl 3): S1-S33.
375. OCHMANN P. et al. – Stages and syndromes of neuroborreliosis.J. Neurol. 1998; 245: 262-272.
376. OFFENBACHER H. et al. – Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. Neurology 1993; 43: 905-909.
377. OGURA Y et al. – A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001; 411: 603-606.
378. OKSENBERG J.R., BARCELLOS L.F. – The complex genetic etiology of multiple sclerosis J. Neuroviral 2000; 6 Suppl. 2: S10-S14.
379. OLERUP O. et al. – HLA class II – associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. Tissue Antigens 1991; 38: 1-15.
380. OLSSON T. – Multiple sclerosis: cerebrospinal fluid – Ann Neurol. 1994; 36 suppl: 100-102.
381. OPRIȘ LIGIA – Imagistica cerebrală prin rezonanță magnetică. Editura Solness, Timișoara, 2004; 319-331.
382. OTA K. et al. – T cell recognition of an immunodominant myelin basic protein epitope in multiple sclerosis. Nature 1990; 346: 183-187.
383. OWIMS GROUP – Evidence of interferon B-1a dose responses in relapsing – remitting Neurology, 1999; 53: 679-686.
384. ÖSTERBERG A. et al. – The clinical characteristics and sensory abnormalities of patients with central pain caused by multiple sclerosis. In Gebhart G.F., Hammond D.L., Jensen T.S., editors. Proceedings of the t7h World Congress of Pain. Seattle: IASP Press, 1994; 789-796.
385. PAHAN K. et al. – Lovastatin and phenylacetate inhibits the induction nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. J. Clin. Immunol. 1997; 100: 2671-2679.
386. PANITCH H. et al. – Randomized, comparative study of interferon B-1a treatment regimens in MS-The EVIDENCE Trial – Neurology 2002; 59: 1496-1506.
387. PAOLILO A. et al. – Quantitative MRI in patients with secondary progressive treated with monoclonal antibody Campath 1H., Neurology 1999; 53: 751-757.
388. PASCU I, BĂLAȘA R. – Scleroza multiplă. Ed. University Press Tg. Mureș 1999; 13-15: 19-49.

389. PATHOLOGY and CLINICAL FEATURES of MULTIPLE SCLEROSIS – Prodeeding of the MS forum modern management workshop Athens, March 2000.
390. PATY D.W. et al. – Clinical Features. In Paty D.W., Ebers G.C., editors. Multiple Sclerosis. Philadelphia: FA Davis, 1998; 135-191.
391. PATY D.W. et al. – MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and C.T. Neurology, 1998; 38: 180-185.
392. PERICK – VANCE M.A. et al. – Linkage and association analysis of chromosome 19q13 in multiple sclerosis. Neurogenetics 2001; 3: 195-201.
393. PERRY H.V. et al. – The role of axonal pathology in MS disability – The international MS Journal 1999; 6(1): 7-13.
394. PERTWEE R.G. – Cannabinoids and multiple sclerosis. Pharmacol Ther 2002; 95: 165-174.
395. PETTE M. et al. – Differential effects of phosphodiesterase type 4 – specific inhibition on human autoreactive myelin-specific T cell clones. Neuroimmunol. 1999; 98: 147-156.
396. PETSER J.M. et al. – Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. Arch. Neurol. 1990; 47: 94-97.
397. PHADKE J.G., BEST P.V. – Atypical and clinicaly silent multiple sclerosis: a report of 12 cases discovered unexpectedly at necropsy, 1983; 46:414-420.
398. PLACEBO – CONTROLLED multicentre, randomized trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta –1b in secondary progressive MS Lancet. 1998; 352: 1491-1497.
399. POLMAN C., POZZILLI C. – MRI versus clinical relapse as a measure of disease activity in MS. Int. MSJ. 2001; 7: 88-90.
400. POPA C. – Neurologie, Editura Național, București, 1997; 514-521.
401. POPA C. – Corticoterapia în neurologie. Editura medicală Amaltea, București 2002; 25-43.
402. POPESCU C.D. et al. – Copaxone - Un început de drum. Medical Business. 2004;18: 37.
403. POPOVIC N. et al. – Inhibition of autoimmune ancephalemyelitis by a tetracycline. Ann. Neurol 2002; 52: 421-428.
404. POSER C.M. et al. – Increasing incidence of multiple sclerosis in south Lower Saxony, Germany. Neuroepidemiology 1989; 8: 207-213.
405. POSER C.M. et al. – New diagnosis criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann. Neurol 1983; 13: 227-231.
406. POZZILLI C. et al. – Epidemiology and current treatment of multiple sclerosis in Europe today. Journal of Rehabilitation Research and development. 2002; 39 (2): 175-186.

407. POZZILLI C. et al. – Magnetic resonance imaging changes with recombinant human interferon beta-1a: a short term study in relapsing – remitting multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg Psychiatry 1996; 61: 251-258.
408. POZZILLI C., KOUDRIAVTSEVA T. – Interferon beta-1a. Baillieres Clin. Neurol. 1997; 6: 481-493.
409. POZZILLI C.et al. – Monthly corticosteroids decrease neutralizing antidadies to INF? – 1b: a randomized trial in multiple sclerosis. J. Neurol. 2002; 249: 50-56.
410. PRATT E., MARTIN R. – Journal of Rehabilitation and Development, 2002.
411. PRISMS STUDY GROUP – Randomised double blind placebo – controlled study of interferon B-1a in relapsing / remitting multiple sclerosis. Lancet 1998; 352:1498-1504.
412. PRISMS STUDY GROUP, PRISMS 4 - Long term efficacy of interferon B-1a in relapsing MS Neurology, 2001; 56: 1628-1636.
413. PROCEEDINGS OF THE MS FORUM SYMPOSIUM 15TH ECTRIMS / 4th ACTRIMS Joint Congress Clinicians and people with multiple sclerosis – views on multiple sclerosis and its management. Basle. 1999; 31-34.
414. PROCHASKA J.O. et al. – the transtheoretical model of change and HIV prevention: A review Health Education Quarterly 1994; 21 (4): 471-486.
415. PUGLIATTI M. et al. – Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk. Acta Neurol. Scand. 2001; 103: 20-26.
416. RABINS P.V. et al. – Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. Brain.1986; 109: 585-589.
417. RACKE M. – Multiple sclerosis – 54th Annual Meeting of American Academy of Neurology, Denver, 2002.
418. RAMMOHAN K.W. – Provigil (modafilin): Eficacy and safety for the treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis – Presented at: The 2000 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers: June 25, 2000, Halifax, Nova Scotia.
419. RAMONO M. et al. – Inhabition of monocyte chemotactic protein – 1 synthesis by statins. Lab. Invest. 2000; 80: 1095-1100.
420. RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS of interferon beta-1a in secondary progressive MS. Clinical results. Secondary progressive efficacy clinical trial of recombinant interferon beta-1a in MS (SPECTRIMS) study group. Neurology 2001; 56: 1496-1504.
421. RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISM (Prevention of relapses and Disability by interferon beta-1a Subcutaneously in multiple sclerosis) Study Group. Lancet, 1998; 352: 1498-1504.

422. REDDY H. et al. – Relating axonal injury to recovery in MS, Neurology 2000; 54: 236-239.
423. REIBER H. et al. – The intrathecal polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. Mult.Scler. 1998; 4: 111-117.
424. RICE G.P.A. et al. – Cladribine and progressive MS: Clinical and MRI autocomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI study group – Neurology 2000; 54(5): 1145-1155.
425. RICHERT N.D. et al. – Interferon beta-1b and intravenous methylprednisolone promote lesion recovery in multiple sclerosis. Mult. Scler. 2001; 7: 49-58.
426. RIDGE S.C. et al. – Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by mitoxantrone. Clin. Immunol. Immunopathol. 1985; 35: 35-42.
427. RIECKMANN P. et al. – Serial analysis of circulating adhesion molecules and TNF receptor in serum from patients with multiple sclerosis: CICAM-1 is an indicator for relapse. Neurology 1994; 44: 2367-2372.
428. RIECKMANN P. et al. – Soluble adhesion molecules (SVCAM – 1 and SICAM -1) in cerebrospinal fluid and serum correlated with MRI activity in multiple sclerosis. Ann. Neurol. 1997; 47: 326-333.
429. RODRIGUEZ M. Et al. – Immunoglobulins reactive with myelin basic protein promot CNS remyelination. Neurology 1996; 46: 538-545.
430. RODRIGUEZ M., LENNON V.A. – Immunoglobulins promote remyelination in the central nervous system. Ann. Neurol. 1990; 27: 12-17.
431. ROSATI G. – Descriptive epidemiology of MS in Europe in the 1980s: A critical overview. Ann. Neurol. 1994; 36 suppl 2: S164-S4.
432. ROSS C. et al. - Immunogeneticity of interferon B in multiple sclerosis patients: Influence of preparation, dosage, dose frequency and route of administration. Ann. Neurol. 2000; 48: 70-712.
433. ROTNUIZEN R. et al. – Influence of interferon B-1a a dose frequency on PBMC Cytokine secretion and biological effect markers J. Neuroimmunol. 1999; 99: 131-141.
434. ROTT O. et al. – Phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline, a selective suppressor of T helper type 1 – but not type 2 – associated lymphokine production, prevents induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats. Eur. J. Immunol. 1993; 23: 1475-1751.
435. RUDICK R.A. et al. – Multiple sclerosis collaborative research Group – Use the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapssing – remitting MS. Neurology 1999; 53: 1698-1704.
436. RUMBACH L. Indications therapeutiques a visse etiologique loss des formes progressives. Rev. Neurol. (Paris), 2001; 157: 8-9, 1001-1007.
437. SABEL B.A. – Unrecongnized potential of surviving nervous: within systems plasticity, recovery of function and the hypothesis of minimal residual structure. Neuroscientist 1997; 3: 366-370.

438. SADATIPOUR B.T. et al. – Increased circulating antiglioside antibodies in primary and secondary progressive multiple sclerosis. Ann. Neurol. 1998; 44: 980-983.
439. SADOVNICH A.D. et al. – Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. Neurology, 1991; 41: 1193-1196.
440. SALEMI G. et al. – Incidence of multiple sclerosis in Bogheria City, Sicili, Italy Neurol. Sci. 2000; 21: 361-365.
441. SAMUELS M.A. (edit) – Manual of neurologic therapeutics, 7th edition, Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia. 2004.
442. SANDBERG – WOLLHEIN M. et al. – Primary Sjogren syndrome in patients with multiple sclerosis. Neurology 1992; 42: 845-847.
443. SCHAPIRO R.T. – Multiple sclerosis. A rehabilitation approach to management. Demos Publications 1991; 1-17.
444. SCHAPIRO R.T. – Management of spasticyty , pain and paroxysmal phenomena in multiple sclerosis. Curr Neuro. Neurosci. Rep. 2001; 1: 299-302.
445. SCHMIDT S. et al. – Association of polymorphism in the APUE region with susceptibility to and progression of multiple sclerosis. Am. J. Hum. Genet. 2002; 70: 708-717.
446. SCHUMACHER F.A. et al. – Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Ann. NY Acad. Sci. 1965; 122: 552-568.
447. SCHWARTZ C.E. et al. – Reliability and validity of two self – report measures of impairment and disability for MS. Neurology 1999; 52: 63-70.
448. SCHWID S.R. et al. – Sporadic corticosteroid pulse and osteoporosis in multiple sclerosis. Arch. Neurol. 1996; 53: 753-757.
449. SCMIDT S. et al. – Lethal capillary leak syndrome after asingle administration of interferon Beta-1b. Nneurology 1999; 53(1) : 220-222.
450. SCOLDING N.J. – Strategies for repair and remyelination in demyelinating diseases. Curr Opinion Neurol. 1997; 10: 193-210.
451. SELLEBSERG F. et al. – MBP, anti-MBP and anti-PLP antibodies, and intrathecal complement activation in multiple sclerosis, Mult. Scler. 1998; 4: 127-131.
452. SERONO Inc. Rebif product monograph 2002.
453. SHARIEF M.K. – Dose and frequency of administration of interferon Beta affect its efficacy in multiple sclerosis. Review article. Clin. Drug. Invest. 2003; 23: 551-559.
454. SHARRACK B., HUGHES R. – The Guy's neurological disability scale: a new disability measure for multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 1999; 5; 4: 223-233.
455. SHARRECK B. et al. – The effect of oral and intravenous methylprednisolone treatment on subsequent relapse rate in multiple sclerosis. J. Neurol. Sci. 173: 73-77.

456. SICOTTE N.L. et al. – Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. Ann. Neurol. 2002; 52: 421-428.
457. SILBER E. et al. – Patients with progressive multiple sclerosis have elevanted antibodies to neurofilament sumunit. Neurology 2002; 58: 1372-1381.
458. SILVER N.C. et al. – Sensitivity of contrast enhanced MRI in multiple sclerosis. Effects of gadolinium dose magnetization transfer contrast and delayed imaging. Brain. 1997; 12: 1149-1161.
459. SIMNAD I.V. et al. – Multiple sclerosis psesenting as transverse myelopathy: Clinical and MRI features. Neurology 1997; 48: 65-73.
460. SIMON J. H. et al. – A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. Neurology 1999; 53: 139-147.
461. SIMON J.H. – From enhancing lesions to brain atrophy in relapsing MS. J. Neuroimmunology 1999; 98: 7-15.
462. SIMON J.H. et al. – A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS. Neurology 2001; 55: 185-192.
463. SIMON J.H. et al. – A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS. Neurology 2000; vol 55; 2: 185-191.
464. SKEHAN S.J. et al. – Cerebral dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy: MR findings. Am. J. Neuroradiol. 1995; 16: 2115-2119.
465. SMITH K.J. et al. – Crystal structure of HLA-DR2 (DRA-0101, DRB1-1501) complexed with a peptide from human MBP. J. Exp. Med. 1998; 1888: 1511-1520.
466. SODERSTROM M. et al. – Optic neuritis: Prognosis for MS from MRI, CSF, and HLA findings. Neurology 1998; 50: 708-714.
467. SOMMER N. et al. – Therapeutic potential of phosphodiesterase type 4 inhibition in chronic autoimmune demyelinating disease. J. Neuroimmunol. 1997; 79: 54-61.
468. SOMMER N. et al. – The antidepressant rolipram suppresses cytokine production and prevents autoimmune encephalomyelitis. Nat. Med. 1995; 1: 244-248.
469. SORENSEN P.S. et al. – Intravenous immunoglobuline G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. Neurology 1998; 50: 1273-1281.
470. SPECTRIMS study group. Randomized controlled trial of interferon beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. Neurology 2001; 56: 1496-1504.
471. SRISAM S., RODRIGUES M. – Indictment of the microglia as the microglia as the Vlillain in multiple sclerosis. Neurology 1997; 48: 464-470.
472. STAMATOIU I. – Scleroza multiplă. Ed. Medicală, București 1989.
473. STANGEL M. et al. – Placebo controlled pilot trialto study the remyelinating potential of intravenous emmunoglobulins in multiple sclerosis. Journal of. Neurology, Nerurosurg. Psychiatry 2000; 68: 89-92.

474. STANISLAUS R. et al. – Amelioration of experimental allergic encephalomyelitis Lewis rats, by lovastatin. Neurosci. Lett. 1999; 269: 71-74.
475. STEFOSKI D. et al. – 4 Aminopyridine in multiple sclerosis. Prolonged administration. Neurology 1991; 41: 1344-1348.
476. STEINMAN L. – Multiple sclerosis: a two stage disease – Nature Immunology 2001; vol 2; 9: 762-764.
477. STENAGER E.N. et al. – Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand. 1991; 84: 197-200.
478. STENAGER E.N. et al. – Suicide and multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1992; 55: 542-545.
479. STEVENSON V.L., MILLER D.H – Magnetic resonance imaging in the monitoring of disease progression in multiple sclerosis. Mult. Scler. 1999; 5: 268-272.
480. STURZEBECHER S. et al. – Pharmacodynamic comparison of single doses of INF Beta-1a and INF-1b in healty volunteers. J. Interferon Cytokine Res. 1999; 19: 1257-1264.
481. SUMELAHTI M.L. et al. – Increasing prevalence of multiple sclerosis in Finland, Acta. Neurol. Scand. 2001; 103: 153-158.
482. SUMELAHTI M.L. et al. – Regional and temporal variation in the incidence of multiple sclerosis in Finland in 1979-1993. Neuroepidemiology 2000; 19: 67-75.
483. SUNDSTROM P. et al. – Prevalence of multiple sclerosis in VasterBotten en County in northern Sweden. Acta. Neurol. Scand. 2001; 103: 214-218.
484. SVENNINGSSON A. et al. – Incidence of MS during two fifteen –year periods in the Gothenburg region of Sweden, Acta. Neurol. Scand. 1990; 82: 162-168.
485. SWANBORG R.H. et al. – Infections agents and multiple sclerosis – are chlamydia pneumoniae and human herpes virus 6 involved? J. Neuroimmunol. 2003; 136: 1-8.
486. SWINGLER R.J., COMPSTOM. DAS. – The distribution of multiple sclerosis in the United Kingdom J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1986; 48: 1115-1124.
487. TAYYEBEH SADATIPOUR B. et al. – Increased circulating antiganglioside antibodies in primary and secondary progressive multiple sclerosis. Ann. Neurol. 1998; 44: 980-983.
488. TEITELBAUM D. et al. – Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. Eur. J. Immunol. 1971; 1: 242-248.
489. TEVA NEUROSCIENCE – Copaxone product, monograph 2002.
490. THE CANADIAN MS NUSES NETWORK – The Canadian MS nursing Care Plan. Mississanga, ON: Intra Medical Health. Services 2000.

491. THE IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP and THE UNIVERSITY of BRITICH COLUMBIA MS/MRI ANALYSIS GROUP. Neurology, 1995; 45: 1277-1285.
492. THE TRANSATLANTIC MS GENETICS COOPERATIVE – A meta-analysis of genomic screens in multiple sclerosis. Mult. Scler. 2001; 7, 3-11.
493. THOMAS F. – Focusing on the efficacy of tizanidine in the multiple sclerosis clinic-International Journal of MS Care. 2001; 3 (1): 4.
494. THOPE J.W. et al. – Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. I. Technical aspects and findings in healt hy adults. Neurology 1993; 43: 2626-2631.
495. THOPSON A.J. et al. – Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position ,paper. Ann. Neurol. 2000; 47: 831-835.
496. TINTORE M. et al. – Insolated demyelinating syndromes – comparison of differente MR imaging criteria to predict conversion to clinical.y definite multiple sclerosis. Ann. J. Neuroradiol. 2000; 21: 702-706.
497. TOBIMATSU S. et al. – Effects of sex, height and age on motor evoked potentials with magnetic stimulation . J. Neurol 1998; 245: 256-261.
498. TOLA M.A. et al. – Prevalence of multiple sclerosis in Val.aloid, northern Spain, J. Neurolo. 1999; 246: 170-174.
499. TOTARO R. et al. – Prevalence of multiple sclerosis in the L'Aquila district, central Italy. J. Neurol. Neruosurg. Psychiatry 2000; 68: 349-352.
500. TRABOULSEE T. for the CMSC Workgroup MS/MRI Research group, Vanconver, BC. ENS 2002 guidelines for a standardized MRI protocol for MS. Arailabe at: Accessed January 8; 2003.
501. TRAPP B.D. et al. – Axonal transaction in the lesions of multiple sclerosis. New Engl. J. med. 1998; 338: 278-285.
502. TREMLETT H.L. et al. – Use of corticosteroids in multiple sclerosis by consultant neurologists in the United Kingdom. J. Neurol. Neurosurg Psychiatry 1998; 65: 362-365.
503. TRIULZI F., SCOTTI G. – Differential diagnosis of multiple sclerosis: contribution of MR techniques. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1998; 64: S6-S14.
504. TRUELLE J.L. et al. – Troubles intellectuels et thymiques dans la sclerose en plaques. Rev. Neurol. 1987; 143: 595-6001.
505. TUBRIDY N. et al. – The effect of anti alpha 4 integrin antibody on brain lesions activity in MS. The UK Antegren study group. Neurology 1999; 5: 466-472.
506. TUOHY V. K. et al – Diversity and plasticity of self recognition during the development of multiple sclerosis, J. Clin. Invest., 1997; 99: 1682-1690.
507. TUȚĂ S. – Multipla scleroză – Ghid terapeutic, București 2002.
508. UNIVERSITY OF CALIFORNIA AT SAN FRANCISCO – Multiple sclerosis Group. Research popers on MS candidates genes. 2002.

509. UTHOFF W. – Untersuchungen uber bei multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstorungen. Arch. Psychiatt Nervenkrankh 1890; 21; 55-106: 303-410.
510. VAN ENGELEN B.G. et al. – Promotion of remyelination polyclonal immunoglobulin in Theiler's virus – induced demyelinations and in multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1994; 57 (suppl.): 65-68.
511. VAN NOORT J.M. et al. – Mistaken self, a novel model that links microbial infections with myelin – directed autoimmunity in multiple sclerosis. J. Neuroimmunol, 2000; 105: 46-57.
512. VAN SECHEL A.C. et al. – EBV – induced expression and HLA – DR – restricted presentation by human B cells of alfa B – crystal.ine a candidate autoantigen in multiple sclerosis. J. Immunol 1999; 162: 129-135.
513. VAN WAESBERGHE J. H. et al. – Magnetization transfer imaging in multiple sclerosis. Int. MS J. 1996; 3: 47-57.
514. VAN WAESBERGHE JHTM, KAMPHORST W. – Axonal loss in multiple sclerosis lesions. Magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. Ann. Neurol. 1999; 46: 79-87.
515. VANDERLUGT C.L., MILLER S.D. – Epitope spreading in immune – mediated disease: implications for immunotherapy. Nat. rev. Immunol 2002; 2: 85-95.
516. VANEY C. – Auto – Leondoges intermittents. SP – ACTUEL 1993; 1:8.
517. VANEY C. – Avantages d'un centre specialise dans la readaptation de maladies SM – Clinique bernoise d'altitude Bellvune Montana 1993.
518. VANEY C. – Dix Conseils practiques SP – ACTUEL 1993; 1:8.
519. VANEY C. – Une decouverte interessante SP – ACTUEL 1993; 2:4.
520. VERMESCH P. et al. – On behalt of the G-SEP (Groupe septentrional d'Etudes et de Recherches sur la SEP) – Interferon Beta -1a (Avonex) treatment in multiple sclerosis: similarity of effect on progression of disability in patients with mild and moderate disability – J. Neurol. 2002; 249: 184-187.
521. VERMOTE R. et al. – Pain in multiple sclerosis patients. Clin Neurol. Nerusurg 1986, 88, 87-93.
522. VICTOR M., ROPPER A.M. – Adams and Victor's Principles of Neurology, 7th edition, Mc Graw – Hill, New York, 2001.
523. VINCENTI F. et al. – Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. N. Engl. J. Med. 1998; 338: 161-165.
524. VOLLMER T. – Use of MRI technology in determining prognosis and tracking therapeutic benefit in multiple sclerosis – International Journal of MS Care 2000; 2 (2): 4.
525. VOLLMER T.L. – Patient use of and compliance to disease modifying agents for MS. Paper presented at the Consortium of Multiple Sclerosis Centers Annual Meeting, Baltimore 2002.

526. VON ADRIAN V.H., ENGELHARDT B. – Alpha 4 integrines as therapeutic targets in autoimmune disease. N.J. med. 2003; 348: 68-72.
527. WALTHER E.U. et al. – Management of side – effects of Beta interferon therapy in MS – Int. MS. Jour. 1999; 5; 2: 65-70.
528. WALTHER E.U., HOHLFELD R. – Multiple sclerosis side effects of interferon Beta therapy and their management Neurology 1999; 53: 1622-1627.
529. WATSON C.M. et al. – Suppression of demyelination by mitoxantrone. Int. J. Immunopharmacol. 1991; 13: 923-930.
530. WAXMAN S.G. – Acquired channelopathies in nerve injury MS. Neurology, 2001; 56: 1621-1627.
531. WAXMAN S.G. – Demyelinating disease-new pathological ingsights, new therapeutic targets. N. Engl. J. Med. 1998; 338: 323-325.
532. WEILS COURTNEY S.W. – Al. about multiple sclerosis association of America, 2002.
533. WEINER H.L. – 21 point unifying hypothesis on the etiology and treatment of multiple sclerosis. Can. J. Neurol. Sci. 1998, 25: 93-101.
534. WEINER H.L. et al. – Double-blind pilot trial of oral tale rization with myelin antigens in multiple sclerosis. Science, 1993; 259: 1321-1324.
535. WEINSCHENKER B.G. – Epydemiology of multiple sclerosis. Neurol. Clin. 1996; 14: 291-308.
536. WEINSHENKER B.G. et al. – A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demylinating disease – Ann. Neurol. 1999; 46: 878-886.
537. WEISS K.M. et al. – how many diseases does it take to map a gene with SNPs? Nat. Genet. 2000; 26: 151-157.
538. WEISSMAN I.L., COOPER M.D. – How the Immune system develops. Scientific American "Secial issue" 1993; 33-39.
539. WEITZ – SCHMIDT G et al. – Statins selectively inhibit leukocyte function antigen – 1by binding to a novel regulatory integrin site. Nat. Med. 2001; 7: 687-692.
540. WENDER M. et al. – Epidemiology of multiple sclerosis in western Poland – a comparison between prevalence rates in 1965, and 1981. Acta Neurol. Scand 1985; 72: 210-217.
541. WERNER P. et al. – Multiple sclerosisi: altered glutamate homestasis in lesions correletes with oligodendrocyte and axonal damange. Ann. Neurol. 2001; 50: 169-180.
542. WINGER CHUK D.M. et al. – The climical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology 1999; 53: 1107-1114.
543. WOLPERT S.M. et al. – Chiari malformation: MR imaging evaluation. Am. J. Roentgenol. 1987; 149: 1033-1042.
544. WOLSWIK G – Oligodendrocyte precursor cells in the demyelinated multiple sclerosis spinal cord. Brain 2002; 125: 338-349.

545. WONG B. et al. – Statins suppress THP -1 cell migration and secretion of matrix metal.oproteinase 9by inhibiting geranylgenylation. J. Leukoc 2001; 69: 959-962.
546. WOOLF C.J. et al. – Towards a mechanism-based classification of pain? Pain 1998; 68: 185-194.
547. YONG V.W. et al. – Interfron beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanism of action. Neurology 1998, 51, 682-689.
548. YOUNG D.A. et al. – IL-4, IL-10, IL-13, and TGF-beta from an altered peptide ligand – specific TH2 cell clone down – regulate adoptive transfer of experimental autoimmune encephalomyelitis. J. Immunol. 2000; 164: 3563-3572.
549. YOUNG V. W. – Immunopathogenesis of MS and mechanism of action of interferon Beta and Copaxone – 54th Annual meeting of American Academy of Neurology, Denver 2002.
550. YOUSSEF S. et al. – The HMG –CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promote Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. Nature 2002; 420-427.
551. YUDKIN P.L et al. – Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. Lancet 1991; 338: 1051-1055.
552. ZEMAN A.Z. et al. – Serum oligoclonal IgG is a common and persistent finding in multiple sclerosis, and has a systematic source Quart. J. Med. 1996; 89: 187-193.
553. ZHANG J.Z. et al. – MHC-restricted depletion of human myelin bas protein-reactive T cells by t cell vaccination. Science 1993; 261: 1451-1454.
554. ZHANG J.Z. et al. – T cell vaccination in multiple sclerosis: results of preliminary study. J. Neruol. 2002; 249: 212-218.
555. ZIEMSSEN T. et al. – Glatiramer acetate – specific T –help and 2 – type cell lines produce BDNF implication for multiple sclerosis therapy: brain-derived neurotrophic factor. Brain, 2002; 125: 2381-2391.
556. ZIVADINOV R. et al. – A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing – remitting multiple sclerosis. J. Neurolo. Neurosurg. Psychiatry 2001; 70: 773-780.
557. ZIVADINOV R. et al. – Effects of iv methylprednisolone on brain atrophy in relapsing – remitting MS. Neurology, 2001; 57: 1239-1247.